

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Fedratinib (Myelofibrose)
Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung
und von Auswertungen

Vom 3. November 2022

Inhalt

A.	Beschreibung des Verfahrensablaufs	2
B.	Beurteilung der Erforderlichkeit und Entscheidung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen	3
C.	Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen	4
1.	Konzept des IQWiG.....	4
2.	Dokumentation des Beteiligungsverfahrens	4
2.1.	Unterlagen des Beteiligungsverfahrens.....	6
2.2.	Übersicht der Beteiligungen.....	11
2.3.	Wortprotokoll des Fachaustausches	13
2.4.	Würdigung der Beteiligungen (schriftlich und mündlich)	31
D.	Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen	42
1.	Rechtsgrundlage.....	42
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	42
3.	Bürokratiekostenermittlung	52
4.	Verfahrensablauf.....	53
5.	Beschluss	55
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	64
E.	Anhang der Zusammenfassende Dokumentation	69

A. Beschreibung des Verfahrensablaufs

Sitzung	Datum	Thema / Beratungsgegenstand
AG § 35a	15. September 2021 22. September 2021	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL), Einbindung der Bundesoberbehörde
Unterausschuss Arzneimittel	12. Oktober 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Oktober 2021	Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)
/	30. Juni 2022	Übermittlung des Konzepts vom IQWiG an den G-BA
/	1. Juli 2022	Übermittlung des Konzepts vom G-BA an die sachverständigen Stellen (inkl. AWMF)
/	29. Juli 2022	Fristende für die schriftliche Beteiligung der sachverständigen Stellen
AG §35a	15. August 2022	Auswertung der schriftlichen Beteiligung
Unterausschuss Arzneimittel	22. August 2022	Durchführung Fachaustausch
AG §35a	1. September 2022 12. September 2022 6. Oktober 2022 17. Oktober 2022	Beratung über das Konzept des IQWiG sowie über die Vorgaben für die Überprüfung der Verpflichtung zur Durchführung und Vorlage von Auswertungen, Auswertung des Beteiligungsverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. Oktober 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. November 2022	Beschlussfassung über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)

B. Beurteilung der Erforderlichkeit und Entscheidung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

Die Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung erfolgte auf Grundlage der für die Zulassung berücksichtigten laufenden oder abgeschlossenen Studien zu Fedratinib sowie der für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vorgelegten Daten.

Nach Abschluss der Beratungen zur Erforderlichkeit hat der Unterausschuss dem Plenum am 12. Oktober 2021 einen Beschlussskizzenentwurf mit Tragenden Gründen zur Entscheidung vorgelegt. Der G-BA hat in seiner Sitzung am 21. Oktober 2021 die Erforderlichkeit der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V festgestellt und den Unterausschuss mit der Durchführung des Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung beauftragt. Das IQWiG wurde mit der Erstellung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen beauftragt (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation). Für den Vergleich einer Behandlung mit Fedratinib gegenüber bestehenden Therapiealternativen wurde vom G-BA eine Vergleichstherapie bestimmt (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation) und dem IQWiG übermittelt.

C. Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

1. Konzept des IQWiG

Das IQWiG hat ein Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen erstellt (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation). Dieses wurde dem G-BA am 30. Juni 2022 übermittelt.

2. Dokumentation des Beteiligungsverfahrens

Bei der Erstellung des Konzeptes wurden die sachverständigen Stellen gemäß § 35a Absatz 3b Sätze 7 und 8 SGB V beteiligt. Die Beteiligung erfolgte in der Weise, dass den sachverständigen Stellen schriftlich Gelegenheit gegeben wurde, sich zu den Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen sowie zu dem Konzept des IQWiG (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation) schriftlich zu äußern. Weiterhin wurde den sachverständigen Stellen nach § 35a Absatz 3b Sätze 7 und 8 SGB V die Gelegenheit gegeben, sich in Form eines Fachaustausches an den Beratungen des Unterausschusses zur Erstellung des Konzeptes an einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen zu beteiligen.

Zu diesem Zweck wurden das Konzept des IQWiG den sachverständigen Stellen zugesendet.

Folgende sachverständigen Stellen wurden angeschrieben:

Sachverständige Stellen	Straße	Ort
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3	53175 Bonn
Paul-Ehrlich-Institut (PEI)	Paul-Ehrlich-Str. 51-59	63225 Langen
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)	Birkenstr. 67	10559 Berlin
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG (als Rechtsnachfolger von Celgene)	Arnulfstraße 29	80636 München
Klinische Krebsregister Deutschland / Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e.V. (ADT)	Kuno-Fischer-Straße 8	14057 Berlin
German Study Group für Myeloproliferative Neoplasien (GSG-MPN) / Deutsches MPN-Register	Pauwelsstraße 30 Albert-Einstein-Allee 23	52074 Aachen 89081 Ulm

Sachverständige Stellen	Straße	Ort
Novartis Pharma GmbH	Roonstr. 25	90429 Nürnberg
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	Mainzer Straße 81	65189 Wiesbaden
CTI BioPharma	3101 Western Avenue	Seattle, WA 98212 USA
Incyte Biosciences Germany GmbH	Perchtinger Straße 8	81379 München
Constellation Pharmaceuticals wurde übernommen von: MorphoSys AG	Semmelweisstr. 7	82152 Planegg
Kartos Therapeutics, Inc.	275 Shoreline Drive, Suite 300	Redwood City, CA 94065 USA
Geron Corporation	919 E. Hillsdale Blvd Suite 250	Foster City, CA 94404 USA
Sierra Oncology, Inc.	1820 Gateway Drive Suite 110	San Mateo, CA 94404 USA
Freiburger MPN Register	Hugstetter Str. 55	79106 Freiburg

2.1. Unterlagen des Beteiligungsverfahrens

2.1.1 Schriftliche Beteiligung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Ansprechpartnerin:
Dr. Susanne Brück
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
nutzenbewertung35a@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Sbr/rbe/jg

Datum:
1. Juli 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
sachverständigen Stellen
nach §35a Absatz 3b Sätze 7
und 8 SGB V

per E-Mail

Beteiligungsverfahren an der Erstellung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V Fedratinib zur Behandlung der Myelofibrose

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 21. Oktober 2021 beschlossen, ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach §35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Fedratinib (Inrebic) zur Behandlung der Myelofibrose einzuleiten. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen zum Zwecke der Vorbereitung einer Beschlussfassung beauftragt.

Das Konzept enthält insbesondere Anforderungen an

1. die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
2. die Fragestellung (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
3. die Methodik der Datenerhebung,
4. die Auswertungen durch den pharmazeutischen Unternehmer.

Für die Anforderungen an das Konzept soll berücksichtigt werden, dass aussagekräftige Ergebnisse u.a. zu folgendem für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkt erzielt werden können:

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Fedratinib gegenüber Ruxolitinib für

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin- GKV Spitzenverband, Berlin-
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin- Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

die Patientenpopulation mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt ist und für die Ruxolitinib die patientenindividuell geeignete Vergleichstherapie darstellt, erlauben

Im Rahmen der Beteiligung der sachverständigen Stellen nach §35a Absatz 3b SGB V an der Konzepterstellung übermitteln wir Ihnen hiermit das vom IQWiG erstellte Konzept und möchten Ihnen gerne die Gelegenheit geben, sich zu den Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen sowie dem Konzept des IQWiG bis zum

29. Juli 2022

schriftlich zu äußern.

Wir weisen Sie auf die Beachtung von Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen hin. Zudem möchten wir Sie darauf aufmerksam machen, dass Ihre Äußerungen als Bestandteil der zusammenfassenden Dokumentation veröffentlicht werden können. Die zusammenfassende Dokumentation wird mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Ihre schriftlichen Äußerungen, für die es keine spezifische Vorlage gibt und die frei gestaltet werden kann, einschließlich der referenzierten Literatur, reichen Sie bitte bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V ein:

<https://extern.portal.g-ba.de/>

Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail mit der Betreffzeile „Anwendungsbegleitende Datenerhebung - Fedratinib“:

nutzenbewertung35a@g-ba.de

oder per Post (z. B. per CD/DVD) möglich:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin**

Ihre schriftliche Äußerung ist als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien einzureichen. Über die schriftliche Beteiligung hinaus ist ein Fachaustausch im Rahmen der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel voraussichtlich am **23. August 2022** vorgesehen. Die Einladung zum Fachaustausch mit weitergehenden Informationen erhalten sie circa zwei Wochen vor dem Termin.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung

Berlin, den 1. Juli 2022

Mit freundlichen Grüßen

2.1.2 Fachaustausch

Mit Datum vom 1. August 2022 wurden die sachverständigen Stellen zum Fachaustausch eingeladen.



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
sachverständigen Stellen
nach §35a Absatz 3b Sätze 7 und 8
SGB V

per E-Mail

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
nutzenbewertung35a@g-ba.

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
SBr/jg

Datum:
1. August 2022

Fachaustausch zur Erstellung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V Fedratinib zur Behandlung der Myelofibrose

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach 5. Kapitel § 57 Abs. 4 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses können die in das Verfahren eingebundenen, sachverständigen Stellen neben einer schriftlichen Beteiligung auch in Form eines Fachaustausches an den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zur Erstellung des Konzeptes beteiligt werden.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demnach bezüglich des

Beteiligungsverfahrens an der Erstellung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Sozialgesetzbuch V (SGB V):

- Fedratinib zur Behandlung der Myelofibrose

einen Fachaustausch anberaucht.

Der Fachaustausch findet statt:

**am 22. August 2022
um 13.30 Uhr
beim Gemeinsamen Bundesausschuss
als eMeeting**

Zu diesem Fachaustausch laden wir Sie hiermit herzlich ein.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenärztliche Bundesvereinigung, Köln

An dem Fachaustausch können für jede sachverständige Stelle jeweils zwei Sachverständige teilnehmen. Hiervon ausgenommen ist der pharmazeutische Unternehmer für Fedratinib, der bei Bedarf mit bis zu 4 Sachverständigen teilnehmen kann.

Bitte teilen Sie uns bis zum **12. August 2022** per E-Mail (nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit, ob Sie an dem Fachaustausch teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen und deren E-Mail-Adressen.

Voraussetzung für die Teilnahme an dem Fachaustausch ist die Abgabe einer vollständig ausgefüllten Offenlegungserklärung. Bitte prüfen Sie deshalb, ob Sie alle Fragen beantwortet haben und unterschreiben Sie die Offenlegungserklärung mit Datumsangabe zweimalig im dafür vorgesehenen Abschnitt auf Seite 3. Die Offenlegungserklärung muss im Original zum Fachaustausch vorliegen.

Bitte beachten Sie, dass der Fachaustausch in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

Die Einwahldaten erhalten Sie rechtzeitig vor der Sitzung per E-Mail.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

2.2. Übersicht der Beteiligungen

2.2.1 Übersicht des schriftlichen Beteiligungsverfahrens

Organisation	Beteiligung	Posteingang
Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) – Netzwerk für Versorgung, Qualität und Forschung in der Onkologie	ja	25.07.2022
Novartis Pharma GmbH	ja	26.07.2022
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	ja	26.07.2022
GSG-MPN Register	ja	28.07.2022
DGHO	ja	29.07.2022
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA	ja	29.07.2022
Incyte Biosciences Germany GmbH	ja	29.07.2022
<i>Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)</i>	<i>nein</i>	

2.2.2 Übersicht der Anmeldung zum Fachaustausch

Organisation	Name
Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) – Netzwerk für Versorgung, Qualität und Forschung in der Onkologie	Frau Prof. Dr. Zeißig
Novartis Pharma GmbH	Frau Dr. Terner; Frau Dr. Templin
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	Frau Dr. Sternberg; Herr Dr. Heuck
GSG-MPN Register	Herr Prof. Dr. Koschmieder; Frau Dr. Isfort
DGHO	Herr Prof. Dr. Wörmann; Herr Prof. Dr. Griebhammer
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA	Herr Dr. Abraham; Frau Böhm; Herr Neugebauer; Frau Glogger
Incyte Biosciences Germany GmbH	Herr Böhme; Herr Dr. Flach
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)	Frau Dr. Naumann-Winter

2.2.3 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA						
Herr Dr. Abraham	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Böhm	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Neugebauer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Glogger	nein	nein	nein	nein	nein	ja
Novartis						
Frau Dr. Terner	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Templin	ja	ja	nein	nein	nein	ja
AbbVie						
Frau Dr. Sternberg;	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Heuck	ja	nein	nein	nein	nein	ja
GSG-MPN Register						
Herr Prof. Dr. Koschmieder	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Frau Dr. Isfort	ja	ja	ja	nein	ja	nein
DGHO						
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Prof. Dr. Grießhammer	nein	ja	ja	nein	ja	nein
ADT						
Frau Prof. Dr. Zeißig	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Incyte Biosciences						
Herr Böhme	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Flach	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)						
Frau Dr. Naumann-Winter	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Fachaustausch

Beteiligungsverfahren an der Erstellung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35 a Absatz 3b SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Fedratinib (2021-AbD-010)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

Videokonferenz am 22. August 2022

von 13:30 Uhr bis 14:50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Abraham

Frau Böhm

Herr Neugebauer

Frau Glogger

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Terner

Frau Dr. Templin

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Heuck

Frau Dr. Sternberg

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Incyte Biosciences Germany GmbH:**

Herr Böhme

Herr Dr. Flach

Angemeldete Teilnehmende des **GSG-MPN Registers:**

Herr Prof. Dr. Koschmieder

Frau Dr. Isfort

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Grießhammer

Angemeldete Teilnehmende der **Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) – Netzwerk für Versorgung, Qualität und Forschung in der Onkologie:**

Frau Prof. Dr. Zeißig

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM):**

Frau Dr. Naumann-Winter

Beginn der Anhörung: 13:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel zum Fachaustausch zur Erstellung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung. Wir haben hier ein Beteiligungsverfahren eingeleitet und durchgeführt. In diesem Beteiligungsverfahren haben wir Stellungnahmen bekommen von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, vom GSG-MPN Register, von der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und vom Netzwerk für Versorgung, Qualität und Forschung in der Onkologie, der betroffene pU Bristol-Myers Squibb hat selbstverständlich Stellung genommen, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Incyte Biosciences Germany GmbH und Novartis Pharma.

Wir wollen uns heute über die Anmerkungen und die wichtigen Hinweise unterhalten, die im Rahmen dieser schriftlichen Stellungnahmen gekommen sind. Ich muss zunächst aber, weil wir ein Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, also Bristol-Myers Squibb, müssten anwesend sein Herr Dr. Abraham, Frau Böhm, Herr Neugebauer und Frau Glogger, für das GSG-MPN Register Herr Professor Dr. Koschmieder und Frau Dr. Isfort, für die DGHO Herr Professor Wörmann und Herr Professor Dr. Griebshammer, für die Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren – Netzwerk für Versorgung, Qualität und Forschung in der Onkologie Frau Professor Dr. Zeißig, für das BfArM Frau Dr. Naumann-Winter, für Novartis Frau Dr. Ternier und Frau Dr. Templin, von AbbVie Herr Dr. Heuck und Frau Dr. Sternberg und von Incyte Biosciences Germany Herr Böhme und Herr Dr. Flach.

Ich begrüße Sie alle herzlich. Mein Vorschlag wäre: Ich würde zunächst Bristol-Myers Squibb die Möglichkeit geben, auf die von Ihnen vorgetragene, aus meiner Sicht doch teilweise sehr relevanten Punkte zu der Konzeption kurz einzugehen. Danach würde ich der DGHO, den Tumorzentren und dem GSG-MPN Register die Möglichkeit geben, und anschließend werden wir in die Diskussion eintreten. Wer möchte das für Bristol-Myers Squibb machen?

Herr Neugebauer (BMS): Das werde ich machen, Herr Vorsitzender.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Neugebauer, bitte schön.

Herr Neugebauer (BMS): Sehr geehrter Professor Hecken! Meine sehr verehrten Damen und Herren! Vorab vielen Dank, dass Sie uns die Gelegenheit geben, heute einige einführende Worte zu sagen. Ich möchte nicht wiederholen, was wir in der Stellungnahme ausführlich geschrieben haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das würde auch zu lange dauern.

Herr Neugebauer (BMS): So ist es. Deshalb möchte ich auf einige Punkte hinweisen, die uns wichtig sind. Bevor ich beginne, darf ich kurz einordnen, wer mich heute begleitet. Das sind Herr Dr. Ingo Abraham, der Medical Director Hämatologie von Bristol-Myers, Frau Doris Böhm ist Leiterin der Biostatistik bei mir im Team, Frau Mona Glogger ist verantwortlich für die Hämatologie. Sie haben mich gerade vorgestellt, mein Name ist Dierk Neugebauer, ich leite den Geschäftsbereich Market Access und bin Mitglied in der Geschäftsleitung bei Bristol-Myers.

Für uns geht es heute um eine, wie wir meinen, zentrale Fragestellung, und zwar ob das vorgelegte Konzept der anwendungsbegleitenden Datenerhebung eine Qualifizierung des Zusatznutzens von Fedratinib für JAK-Inhibitoren-naive Patientinnen und Patienten ermöglichen kann. Lassen Sie mich vorab betonen: Das Instrument der anwendungsbegleitenden Datenerhebung ist bedeutend und wichtig, und das unterstützen wir zu 100 Prozent. Das ist keine zentrale Fragestellung von unserer Seite. Jedoch ist das Instrument unserer Ansicht nach für den vorliegenden Einzelfall bei Fedratinib, wie wir

meinen, weder zielführend noch möglich oder aussagefähig und kann damit die Fragestellung zur Qualifizierung des Zusatznutzens, wie wir meinen, nicht in dem Sinne beantworten.

Unsere Einschätzung möchten wir Ihnen gern anhand von vier Punkten erläutern: erstens die Imbalance zwischen den Studienarmen, zweitens die nicht zu erreichende erforderliche Anzahl von Patientinnen und Patienten, drittens die fehlende Möglichkeit der Qualifizierung des Zusatznutzens in den meisten Endpunktkategorien und viertens die bereits existierende Evidenz eine RCT betreffend. Lassen Sie mich kurz auf die vier Punkte eingehen:

Erstens zur Imbalance zwischen den Studienarmen: Fedratinib wird in der Versorgungsrealität nur bei wenigen Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie als Alternative zu Ruxolitinib eingesetzt. Wir hören, dass dazu vorwiegend Patientinnen und Patienten mit großen Milzvolumina und niedrigen Thrombozytenzahlen zählen. Daraus resultiert eine selektierte Patientenpopulation, meine Damen und Herren, da der Stellenwert und hauptsächlich der Einsatzort von Fedratinib nach – und ich betone wirklich: nach! – einer Therapie mit Ruxolitinib vorliegt, sodass ein Vergleich aufgrund von Imbalancen zwischen den Behandlungsarmen verzerrt und nur wenig aussagekräftig wäre, wie wir meinen. Wir haben es, wenn man so will, und das kann man, glaube ich, so sehen, hier mit Äpfel und Birnen im Vergleich zu tun. Es ist schwer zu vergleichen.

Zweitens eine nie zu erreichende erforderliche Anzahl von Patientinnen und Patienten, wenn man so will: Insgesamt ist die vorliegende Fallzahlplanung für das betreffende Anwendungsgebiet für uns zwar grob und nachvollziehbar, keine Frage, die zugrunde liegenden Annahmen sind jedoch lückenhaft, wie wir meinen, beschrieben und erscheinen in vieler Hinsicht aus unserer Sicht – und ich betone wirklich: aus unserer Sicht! – unrealistisch. Hinzu kommt wie bereits erwähnt, dass die meisten Patientinnen und Patienten in der Versorgungsrealität in der Zweitlinientherapie mit Fedratinib behandelt werden, was unter anderem an der vorliegenden Evidenz liegt.

Drittens möchte ich kurz auf die fehlende Möglichkeit zur Quantifizierung des Zusatznutzens eingehen, meine Damen und Herren. Eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens in der Endpunktkategorie Morbidität, Lebensqualität und Mortalität erscheint gemäß der Einschätzung – wenn ich das richtig gelesen habe – des IQWiG im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung als praktisch nicht möglich. Das IQWiG bezieht sich bei der Fallzahlberechnung ausschließlich auf die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse Infektionen und parasitäre Erkrankungen, anhand derer ein Unterschied nachweisbar wäre.

Viertens die bereits existierende Evidenz im Rahmen der Nutzenbewertung: Wie Sie wissen, wurde eine randomisierte kontrollierte Studie, JAKARTA genannt, für diese Teilpopulation bewertet. Damit ist von einer höherwertigen Evidenz als dieser im vorliegenden Anwendungsgebiet auszugehen.

Aus den genannten vier Gründen ist aus unserer Sicht eine anwendungsbegleitende Datenerhebung, wie wir meinen – ich kann das noch einmal betonen – weder zielführend noch verhältnismäßig noch möglich und kann die vorliegende Fragestellung wahrscheinlich nicht beantworten. Es kostet viele Ressourcen und wahrscheinlich auch Investitionen. Das macht Sinn, wenn man das richtige Setting hat, aber in dem Fall, denken wir, würde es nicht zielführend sein. Deshalb haben wir das an dieser Stelle noch einmal zusammengefasst. – Vielen Dank, dass Sie die Möglichkeit gegeben haben, das aus unserer Sicht kurz einleitend zu erwähnen. Ich hoffe, wir sind auf die richtigen Fragestellungen eingegangen und freuen uns jetzt auf eine offene Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Neugebauer. – Dann würde ich jetzt dem GSG-MPN Register, der DGHO und der ADT die Möglichkeit geben, auf die für Sie relevanten Punkte einzugehen. Hier ist adressiert worden, wenn ich das alles richtig gelesen habe, dass die Fallzahlplanung problematisch ist, dann die Frage, wie es mit dem Register und

möglichen Kosten aussieht. Es ist auch die Frage adressiert worden: Sind das belastbare Endpunkte im Sinne dessen, was man mit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung adressieren möchte; also im Prinzip die Punkte, die Herr Neugebauer angesprochen hat. Ich möchte keine Reihenfolge vorgeben. Wer möchte als erstes etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Koschmieder (GSG-MPN Register): Ich kann beginnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Koschmieder, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Koschmieder (GSG-MPN Register): Ich vertrete das Bio-Register der GSG-MPN zusammen mit Frau Professor Döhner aus Ulm und mit Frau Dr. Isfort aus Aachen hier gemeinsam. Frau Professor Döhner kann heute nicht teilnehmen, möchte aber im Namen der gesamten Studiengruppe dies einmal kurz kommentieren. Auch wir sehen durchaus die Fallzahlschätzung als wichtig und sicherlich schwierig an. Wir denken auch, dass die Annahme von 1.600 Patienten in der Indikation etwas hochgegriffen ist, sodass unserer Meinung nach eine Adjustierung der Fallzahl durchaus nötig ist. Wir sehen aber die Möglichkeit, dass dies zum Beispiel durch Einschluss von Patienten, die bereits das Fedratinib erhalten, möglich wäre. Sicherlich hat unser Register – das ist ein akademisches Register – Limitationen. Wir haben im Moment circa 5.000 Patienten mit dem Überbegriff „MPN“ eingeschlossen. Ungefähr ein Drittel der Patienten hat eine Myelofibrose.

Nichtsdestotrotz sehen wir auch die Limitation der vorhandenen Daten im Moment, wenn wir das Fedratinib anschauen. Insbesondere gibt es keine randomisierte Studie gegenüber Ruxolitinib, sondern die randomisierte Studie hat Fedratinib mit Placebo verglichen. Da sehen wir einen erheblichen Bedarf in der Real-World-Analyse, den Stellenwert und den Nutzen von Fedratinib zu untersuchen. Wir begrüßen sehr, dass ein zusätzliches Medikament zur Verfügung steht, aber gerade deshalb ist es wichtig, den Stellenwert dieses neuen Medikaments zu eruieren. Wir können anbieten, das MPN-Register als eine der Datenquellen zu nutzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Koschmieder. – Dann DGHO oder ADT? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das kurz ergänzen. Wir haben uns eng mit dem Register abgesprochen. Wenn es nicht durchführbar ist, muss man es wegtun. Dann geht es nicht. Der kritische Punkt wurde von Herrn Koschmieder angesprochen. Es geht heute nicht mehr um einen Vergleich gegen Nichtstun, sondern es geht darum, wie Fedratinib bei denen, die Ruxolitinib nicht vertragen, oder bei Kontraindikationen abschneiden würde, was in der Realität durchaus nicht die größte Gruppe ist, aber es ist eine relevante Patientengruppe. Deshalb glaube ich, dass es sinnvoll ist, zu versuchen, das Projekt lebendig zu gestalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Professor Zeißig und dann Herr Griebshammer.

Frau Prof. Dr. Zeißig (ADT): Ich spreche für die klinischen Krebsregister in Deutschland. Unser Fazit ist ganz klar: Das Indikationsregister, in dem Fall das Register von der GSG-MPN, sehen wir als geeignet an. Die klinischen Krebsregister, wie sie im Moment in Deutschland arbeiten, möchten ergänzen – wir haben uns im Vorfeld mit dem Register schon einmal ausgetauscht – , dass wir doch ergänzend eine Hilfestellung geben könnten, ob wir tatsächlich mehr Fälle identifizieren können, wenn wir beispielsweise über Abgleiche zwischen den Landeskrebsregistern und dem GSG-MPN Register Fälle identifizieren, die wir beispielsweise über die einzelnen Landeskrebsregister kontaktieren könnten. Das wäre das Fazit, das wir uns wünschen, dass man als Ergänzung die klinischen Krebsregister in Deutschland als Datenquelle in Betracht zieht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Zeißig. – Dann habe ich Herrn Professor Griebshammer, danach Frau Müller und Herrn Kaiser. Bitte schön, Herr Griebshammer.

Herr Prof. Dr. Grießhammer (DGHO): Vielen Dank. – Ich will noch einmal kurz auf die Situation der Zulassung eingehen. Wir haben Fedratinib in der First- und in der Secondline. Ich denke, in der Secondline ist die Datenlage relativ klar, auch alternativlos. Allerdings ist es immer gut, weitere Daten zu bekommen. Schwierig ist die Firstline, wo wir nicht genau wissen, wo wir Fedratinib platzieren. Wir denken, es ist bei großen Milzen und niedrigen Thrombozyten von Vorteil. Details hierzu sind aber nicht bekannt. In diesem Zusammenhang darf ich noch einmal auf die länger bestehende Zulassung in den USA hinweisen. Bis heute ist der Informationsfluss aus den USA bezüglich weiterer Details zu der Fragestellung nicht vorhanden. Insofern würde ich dringend meinen, wir brauchen eine solche Anwendungsbeobachtung.

Sicherlich ist die statistische Zahl noch einmal zu überdenken. Herr Professor Koschmieder hat darauf hingewiesen, dass wir im größten und einzigen Register in Deutschland circa 1.700/1.800 MPN-Patienten haben. Insofern sind die 1.600 ambitioniert. Gleichwohl: Auch mit einer reduzierten Patientenzahl in der Anwendungsbeobachtung, glaube ich, bekommen wir valide Daten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Grießhammer. – Jetzt habe ich Frau Müller von der KBV, dann Herrn Kaiser vom IQWiG. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, Professor Hecken. – Ich möchte bei dem einhaken, was eben diskutiert wurde, und zwar dem Stellenwert von Fedratinib in der First- und der Secondline. Wir wollen hier den Vergleich gegen Ruxolitinib sehen. Das ist in der Firstline. Den haben wir nicht in der Secondline. Ich habe eben herausgehört, Professor Wörmann meinte, es geht um die Patienten, die Ruxolitinib in der Firstline nicht vertragen oder Kontraindikationen dagegen haben. Von Ihnen, Professor Grießhammer, habe ich gehört, der Stellenwert von Fedratinib in der Secondline wäre alternativlos, und Sie haben ein paar Kriterien genannt, unter anderem die Thrombozytenzahl. Da gibt es bei beiden gewisse Einschränkungen, die eher für Fedratinib in der Firstline sprechen würden. Ich habe bei Ihnen beiden herausgehört, dass Sie den Stellenwert doch primär eher in der Secondline sehen.

Diese Fallzahlschätzungen – Herr Kaiser, korrigieren Sie mich, wenn ich das falsch verstanden habe – für die AbD basieren auf einer zufälligen, aber ungefähr Eins-zu-eins-Verteilung in der Firstline, wenn ich das richtig verstanden habe. Danach werden diese drei Jahre hochgerechnet. Sie haben erläutert, dass Sie den Stellenwert von Ruxolitinib bis auf bestimmte Ausnahmen als höher bewerten würden als Fedratinib in der Firstline. Nun haben wir keine Studie. Das heißt, die Ärzte entscheiden, was sie den Patienten geben. Wie würden Sie ungefähr in der Versorgungspraxis schätzen, welche Anteile in der Firstline mit Ruxolitinib, welche mit Fedratinib behandelt werden? Das sind die, die wir dann im Register haben.

Die zweite Frage geht vor allem an Professor Grießhammer. Wie ist das mit den Kriterien, die Sie genannt haben? Könnten sie dazu führen, dass die Populationen derer, bei denen sich der behandelnde Arzt in der Firstline für Ruxolitinib entscheidet, und denen, bei denen er sich für Fedratinib entscheidet, unterscheiden, außer in den Kriterien, die zur Entscheidung führen? Könnte daraus beispielsweise eine unterschiedliche Prognose, abhängig von der Thrombozytenzahl usw. resultieren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Ich habe als erstes Frau Böhm, dann würde ich Herrn Grießhammer, der direkt angesprochen wurde, etwas zur Prognostik sagen lassen. Das waren die Thrombozyten und die große Milz, die er genannt hat, wenn ich das richtig im Kopf habe. – Frau Böhm, bitte.

Frau Böhm (BMS): Ich weiß nicht, ob ich jetzt auf diese medizinischen Sachen mit meiner Anmerkung komme.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Machen Sie Ihre Anmerkung, dann machen wir den Rest. Wir sortieren das im Nachhinein im Kopf.

Frau Böhm (BMS): Auch nur ganz kurz: Der Bedarf an Real-World-Evidenz wurde gerade hervorgehoben. Ich möchte betonen und sagen, dass wir nicht aus den Augen verlieren – und

Herr Neugebauer hat es schon angemerkt –, die AbD zum Zwecke der Nutzenbewertung hat einen primären Fokus. Der ist die Quantifizierung des Zusatznutzens. Das heißt, wir sind alle daran interessiert, Evidenz zu generieren und neue Erkenntnisse zu sammeln, aber wir sollten an das primäre Ziel denken und uns fragen, ob die AbD so, wie sie konzipiert ist, in der Lage ist, diese Fragestellung zu beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Böhm. Jetzt stillen Sie unseren wissenschaftlichen Hunger nach Evidenz mit blanken Verweisen auf gesetzliche Formulierungen. Das tut mir ein bisschen weh, aber das haben wir im Fokus. Deshalb beschäftigen wir uns damit. – Jetzt habe ich Herrn Gießhammer und danach Herrn Koschmieder.

Herr Prof. Dr. Gießhammer (DGHO): Es ist in der Secondline mit Sicherheit so, dass die Gabe eines JAK-Inhibitors prognostisch besser ist, als entweder weiter Ruxolitinib zu führen, dass er dann entweder intolerant oder ineffizient ist oder auf Best supportive care zu gehen. Insofern, Frau Müller, klare Antwort auf Ihre Frage: Das wird auch prognostische Bedeutung haben.

Zur Frage in der Erstlinie: Ich hatte angedeutet, wie hier die Effekte sind. Das ist wesentlich schwieriger, weil die Datenlage vorhanden, aber vergleichend mit Ruxolitinib nicht vorhanden ist. Ich würde schätzen, dass in der allgemeinen Praxis die Anwendung Firstline Ruxolitinib gegen Fedratinib etwa bei 9 : 1, 8 : 2 ist, vielleicht noch etwas weniger. Aber hier gilt es, Informationen zu bekommen, wie es tatsächlich ist und welche Effekte wir sehen und welche Anwendungen das Fedratinib bei welchen Blättchenzahlen, bei welchen Milzgrößen erfährt. Hier sehe ich einen großen Bedarf. Wie das quantifizierbar ist, ist schwer zu sagen. Aber im Moment wissen wir darüber sehr wenig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Gießhammer. – Herr Professor Koschmieder.

Herr Prof. Dr. Koschmieder (GSG-MPN Register): Ich kann Herrn Professor Gießhammer nur zustimmen. Ich denke, die bisherigen Daten sind noch unzureichend, sowohl was die Effektivität als auch, was die Toxizität angeht. Darauf sind wir noch nicht eingegangen. Es gibt die Möglichkeit, das wird suggeriert, dass die Infektionshäufigkeit zwischen Ruxolitinib und Fedratinib unterschiedlich sein kann. Insofern wäre dies sehr wichtig zu wissen: Infektionen möglicherweise etwas weniger mit Fedratinib. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen sind sicherlich häufiger zu erwarten. Insofern ist es für den Zusatznutzen sehr wichtig, das einmal zu quantifizieren. Wir erheben in unserem Register auch Patient-reported outcomes, also krankheitsspezifische Symptome und Beschwerden. Auch die lassen sich quantifizieren. Das halte ich ebenfalls für sehr wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Koschmieder. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich möchte auf zwei, drei Dinge eingehen. Vielleicht beginne ich mit dem Punkt der Quantifizierung des Zusatznutzens. Das Ziel ist – das ist völlig richtig –, den Zusatznutzen durch die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu quantifizieren, wobei es, wenn man sich die Arzneimittelnutzenverordnung anschaut, insgesamt sechs Stufen der Quantifizierung des Zusatznutzens gibt. Das beginnt bei „erheblich“ und endet bei „geringerem Nutzen“. Also auch eine Datenlage, die keinen Zusatznutzen darlegt, ist erst einmal eine Quantifizierung des Zusatznutzens. Es ist mitnichten so, dass in jeder Bewertung – jetzt einmal unabhängig von der AbD oder bei Nichtorphan Drugs – nicht in jeder Endpunktkategorie und bei jedem Endpunkt ein Unterschied gesehen wird. Wir haben sehr oft Studien, die in einzelnen Bereichen – sagen wir einmal in der Mortalität – einen Vorteil und bei einzelnen Nebenwirkungen einen Nachteil, aber in vielen anderen Endpunkten praktisch keinen Unterschied zwischen den Gruppen zeigen. Quantifizierung in den einzelnen Kategorien bedeutet nicht, es muss jetzt zwingend ein statistischer Unterschied zwischen Gruppen nachgewiesen werden. Es wäre illusorisch, dass es immer in jedem Endpunkt einen

Unterschied zwischen zwei Therapieoptionen gibt. Wir sehen das gerade bei der Diskussion um Fedratinib und Ruxolitinib. Potenziell unterscheiden sie sich nicht in vielen Bereichen, aber möglicherweise im Bereich der unerwünschten Ereignisse.

Was die Fallzahl und den Stellenwert von Fedratinib angeht, haben wir uns im Konzept auf das bezogen, was der Hersteller selber noch vor einem Jahr von seinem Arzneimittel erwartet hat, nämlich insbesondere eine Fallzahl, eine Zielpopulation im Bereich der Erstlinientherapie. Die Angabe, die Sie für Fedratinib im Einsatz in Deutschland in der Erstlinientherapie gemacht haben, ist ungefähr doppelt so hoch wie für die Zweitlinientherapie. Es mag sein, dass das anders ist. Dann muss man noch einmal überlegen, woran das liegt, ob der Stellenwert des Arzneimittels doch nicht so groß ist oder die Daten nicht so gut sind oder so, weil es nur eine placebokontrollierte Studie gibt. Darüber muss man nachdenken, aber vom Prinzip her basieren die Fallzahlen und die Erwartungen auf Ihrem Dossier, und die Zahlen hat der G-BA in seinen Beschluss übernommen.

Diese anwendungsbegleitende Datenerhebung ist eigentlich ein gutes Beispiel dafür, warum man im Gesetz registerbasierte RCTs hätte vorsehen sollen, also tatsächlich anwendungsbegleitend zu untersuchen, aber mit einer entsprechenden Randomisierung. Vielleicht ist das eine Option, die man hier gehen kann, eine nichtrandomisierte Studie, die angereichert wird um eine registerbasierte RCT. Dann haben Sie einen Anker und können weitergehen. Das ist aber noch weiter entfernt. Prinzipiell ist das Register in seiner Anlage durch entsprechende Investitionen, die man dann machen müsste, in der Lage, mit einer entsprechenden Patientinnen- und Patientenrekrutierung – Man kann auch die 50 Prozent Rekrutierung annehmen, die wir als zweites Szenario berechnet haben, die ebenfalls realistisch ist. Das wäre dann vielleicht eine 80 Prozent-Rekrutierung bei einer veränderten Überlegung zu Inzidenzen und Prävalenzen, aber mit einer entsprechenden Anstrengung sind Sie in der Lage, mit dem Register bei einer entsprechenden Erhebung eine anwendungsbegleitende Datenerhebung durchzuführen. Ob sich dann die Unterschiede zeigen, wissen wir alle nicht; denn wenn wir das wüssten, bräuchten wir die Datenerhebung nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Jetzt habe ich Frau Glogger und Herrn Neugebauer. Frau Glogger, bitte.

Frau Glogger (BMS): Ich möchte kurz etwas zu den Patientenzahlen sagen. Herr Kaiser, Sie haben es gerade richtig gesagt, das sind Zahlen, die vom G-BA, vom IQWiG und uns und auch im Verfahren von Ruxolitinib bereits bestätigt worden sind. Dabei handelt es sich aber um eine Spanne. Sie sind mit sehr großen Unsicherheiten behaftet. Wir haben eine Spanne von 740 bis 3.590 Patienten im gesamten Anwendungsgebiet. Es handelt sich hierbei um eine Prävalenz.

Ich möchte noch auf das eingehen, was Professor Koschmieder im Eingangsstatement gesagt hat, dass diese Fallzahl sehr hochgegriffen ist. Wenn ich mich richtig erinnere, hat das GSG-MPN Studienregister 800 Patienten pro Jahr als Inzidenz angegeben. Das sehen wir als nicht realistisch an, sodass wir große Fragezeichen haben, wie es überhaupt möglich ist, zu rekrutieren. Uns ist auch nicht ganz klar, wie beispielsweise die 20 Prozent Nichteignung für Ruxolitinib, die hier genannt worden sind, zustande kommen, zumal – und das ist der andere Punkt – Herr Professor Griebhammer gerade das Verhältnis zwischen Ruxolitinib versus Fedratinib in der Erstlinientherapie angesprochen hat, das maßgeblich auf der Seite von Ruxolitinib liegt. Das heißt, diese 50/50-Annahme, von der wir ausgehen, dass sie bei der Fallzahlplanung hinterlegt worden ist, ist momentan nicht abbildbar und so auch in der Zukunft nicht absehbar ist – da sind wir auf die Einschätzung der Experten gespannt –, da wir derzeit keine Evidenz haben, die Ruxolitinib nach Fedratinib zeigt, sondern wir haben genau den anderen Fall. Wir haben eine klare Evidenz, und die wird auch weiter evaluiert. Das ist eine Befristungsaufgabe des G-BA, wo wir mit der FREEDOM 2 eine RCT in der Secondline vorliegen haben, sodass wir hier neue Evidenz generieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Glogger. – Bevor Herr Neugebauer zu Wort kommt, dazu jetzt Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Zur Einordnung der Fallzahl: Sie haben völlig recht. Sie haben eine Spanne angegeben. Wir haben auch nicht die Obergrenze angegeben, sondern wir befinden uns ungefähr im 2. Quartil, noch nicht einmal in der Mitte, sondern noch ein Drittel unter der Mitte. Wenn Sie sich das Szenario 2, das wir berechnet haben, anschauen, dann befinden wir uns damit praktisch an der Untergrenze Ihrer Spanne. Richtig ist, dass das ein ganz entscheidender Punkt sein wird. Das haben Sie in Ihren Szenarien in der Stellungnahme dargelegt, wobei die Spalten zwischen Ruxolitinib und Fedratinib verwechselt wurden. Es gibt mehr Fälle unter Ruxolitinib als unter Fedratinib. So ist das. Aber davon abgesehen: Der entscheidende Punkt ist, wie das Verhältnis sein wird. Aber auch da sind Sie in Ihrem Dossier noch vor einem Jahr nicht davon ausgegangen, dass Sie nur 20 Patientinnen und Patienten in Deutschland behandeln. Das mag inzwischen anders sein. Da muss man sich noch einmal Gedanken machen, wie der Stellenwert von Fedratinib überhaupt ist. Aber da beißt sich die Katze in den Schwanz. Das hat auch Herr Koschmieder beschrieben. Wie will man den Stellenwert beurteilen, wenn es überhaupt keine vergleichenden Daten dazu gibt? Welche Anstrengungen unternehmen Sie, um über den Stellenwert von Fedratinib gegenüber Ruxolitinib in der Erstlinientherapie zukünftig zu informieren? Das ist genau das Problem, das mit der AbD beantwortet werden soll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. Das mit den vertauschten Tabellen, das war jetzt böse. Dass Sie das gefunden und wir das gesehen haben, war klar. – Jetzt habe ich Herrn Neugebauer, dann Herrn Wenzel und Frau Glogger. – Herr Neugebauer, bitte.

Herr Neugebauer (BMS): Ich habe nur eine Anmerkung, vieles ist von Frau Glogger bereits gesagt worden. Wenn wir – Herr Professor Grießhammer, wenn ich Sie vorhin richtig verstanden habe – sehen, dass wir 80/20 haben – und Herr Kaiser, Sie haben es gerade auch angesprochen, dass es sich anders darstellt, als wir vielleicht angenommen haben, aber das ist momentan nun einmal die Realität draußen bei den Ärzten –, dann ist die Frage, die wir stellen: Wenn die Ärzte Ruxolitinib eher in der Erstlinie sehen als Fedratinib und nur für ungeeignete oder in bestimmten Fällen Fedratinib, dann ist mit einem solchen Register die Frage: Wie werden wir die Ärzte überhaupt dazu bekommen, Fedratinib in mindestens 50/50 zu bekommen, um eine signifikante Auswertung der Evidenz feststellen zu können? Wir nehmen damit Einfluss auf das Therapieverhalten des Arztes, um die Fallzahl nach oben zu bekommen.

Wir werden sicherlich, was wir sowieso draußen machen, über unser Produkt sprechen. Das ist keine Frage. Aber wir sehen nach einem Jahr, wie die Ärzte darauf reagieren und die Situation im Alltag einsetzen. Ruxolitinib ist eine etablierte Therapie in der Erstlinie. Sie setzen Fedratinib ein, aber in bestimmten Fällen. Meine Sorge ist eher – vielleicht können Sie mir die nehmen oder dass wir in irgendeiner Art und Weise noch einmal darüber sprechen –, wie wir eine Größenverteilung 50/50 bekommen werden, wo es schon schwierig wird, die statistische Signifikanz abzubilden. Das ist eine Frage, die ich hier einmal ganz offen stelle, weil sich die Ärzte momentan anders verhalten. Wenn wir andere Zahlen wollen, dann müssen die Ärzte ihr Verordnungsverhalten ändern, was ich nicht schlecht finde – ich sage das einmal als Unternehmer –, wenn wir höhere Fallzahlen bekommen. Aber vom Grundsatz her ist die Situation so, wie sie momentan ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Neugebauer. – Herr Wenzel, PatV, bitte.

Herr Wenzel: Wir Patienten diskutieren die Frage, was besser ist, Ruxolitinib oder Fedratinib, in unseren Netzwerken sehr intensiv. Wie Herr Koschmieder gesagt hat, haben wir momentan keine eindeutigen Daten, sodass ich als Patient meinem Arzt sage, empfehle mir doch einmal ein Medikament. Für uns als Patient ist es unwahrscheinlich wichtig, vergleichende Daten gegen Ruxolitinib zu bekommen.

Ein weiterer Aspekt ist mir aufgefallen. Das geht an den Unternehmer BMS. Es scheint so zu sein, als sähen Sie Ihr Medikament für die Erstlinie nicht geeignet. Sie machen es relativ schlecht und sagen, es ist eher Zweitlinie und sowieso bekommen das nur ein paar Patienten. Ich frage mich: Haben Sie andere Daten, die das belegen, und planen Sie eventuell eine Zulassungsänderung und die Erstlinie herauszunehmen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wenzel. – Frau Glogger.

Frau Glogger (BMS): Zwei Dinge möchte ich diskutieren bzw. eine Sache richtigstellen: Den Stellenwert von Fedratinib haben wir im Dossier bereits letztes Jahr nicht primär in der Erstlinientherapie gesehen. Wir haben immer betont, dass Ruxolitinib das geeignete Medikament ist und das als Alternativtherapie in der Erstlinientherapie und der Fokus wirklich in der Secondline zu sehen ist. Das möchte ich richtigstellen.

Der andere Punkt ist die Zulassung betreffend. Das ist korrekt. Wir haben basierend auf der JAKARTA, die ein relatives Risiko im patientenrelevanten Endpunkt Milzvolumenreduktion von 45 und ein signifikantes Ergebnis in der Symptomreduktion gezeigt hat, eine breite Zulassung bekommen, das heißt, sowohl in der Erstlinien- als auch in der Zweitlinientherapie. – Das möchte ich einmal sagen.

Ja, es ist richtig, dass wir diese Zulassung so erhalten haben, aber eine Zulassungsrücknahme ist in dem Fall regulatorisch – bitte korrigieren Sie mich vom BfArM, da bin ich nicht der Experte – nur möglich, wenn es Hinweise darauf gibt, dass Wirksamkeit, Sicherheit oder Qualität des Produktes beeinträchtigt sind. Das haben wir nicht vorliegen. Das ist bei Fedratinib zum jetzigen Zeitpunkt nicht der Fall. Insofern: Nein, regulatorisch bleibt alles beim Alten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Glogger. – Frau Müller, KBV.

Frau Dr. Müller: Ich wollte noch eine Frage stellen, die nicht direkt die Fallzahl betrifft, sondern den primären Endpunkt. Diese richtet sich auch an die Kliniker. Der Endpunkt für die AbD, auf den die Fallzahlberechnung abhebt, ist die SOC Infektion usw. als SUE, also ein spezifischer Safetyparameter, auf den das Augenmerk gerichtet wird. Da zeigte sich in der Ruxolitinib-Studie COMFORT I kein Unterschied in diesem Endpunkt, 9 versus 9,4 Prozent, jeweils 14 Ereignisse, wo hingegen in der Fedratinib-Studie JAKARTA sowieso insgesamt weniger Ereignisse auftraten. Das ist, denke ich, an dieser Stelle wichtig, auch im Verhältnis zueinander. Da hatten wir 3,1 versus 5,3 Prozent Ereignisse, dort allerdings nur 3 versus 5 Events.

Jetzt ist meine Frage: Das sind relativ wenige Ereignisse, auf denen sozusagen diese Annahme, da könnte ein Unterschied sein, überhaupt basiert. Auf den Fakt hat der pharmazeutische Unternehmer in der Stellungnahme aufmerksam gemacht, dass auch im Placeboarm in diesen beiden unterschiedlichen Studien sich die Rate sehr deutlich unterscheidet. Sie ist in der Ruxolitinib-Studie im Placeboarm pi mal Daumen doppelt so hoch, was bezüglich dieser Annahme bei mir zu Fragezeichen führt. Jetzt möchte ich wissen, wie Sie das in der Praxis sehen. Es geht darum, ob es hier einen möglichen Unterschied gibt, ob Fedratinib möglicherweise weniger Infektionen – – Wie ist Ihre Erfahrung in der Praxis, und wie schätzen Sie vor dem Hintergrund der insgesamt sehr wenigen Events, die ich an einer Hand abzählen kann, zumindest in der Fedratinib-Studie, aus der wir etwas ableiten, die Wahrscheinlichkeit ein, dass da – ich sage einmal – etwas ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer möchte von den Klinikern dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Koschmieder (GSG-MPN Register): Ich kann gern anfangen. – Ich weiß nicht genau, worauf Sie mit den niedrigen Fallzahlen abheben. In der Fedratinib-Gruppe war es ungefähr die Hälfte der Patienten, die Infektionen aller Grade hatten. Natürlich sind das nicht alles Grad 3- oder -4-Infektionen, aber in der Praxis ist es für uns sehr wichtig, auch die Grad-2-Infektionen zusätzlich zu den Grad-3- und -4-Infektionen und Grad-1-Infektionen zu wissen.

Sie haben gerade gefragt: Wie machen Sie es in der Praxis? Im Moment, denke ich, haben wir mehr Evidenz und Erfahrung bezüglich Ruxolitinib als mit Fedratinib, und genau das müssen wir ändern; denn wie Herr Wenzel gerade sagte, die Patienten kommen zu uns und fragen: Was ist für mich besser? Das versuchen wir im Moment, anhand von viel Bauchgefühl und wenig Evidenz zu beantworten. Aus unserer Sicht ist hier sehr viel mehr Evidenz notwendig und generierbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Koschmieder. – Jahr habe ich Frau Böhm vom BMS.

Frau Böhm (BMS): Das hat sich erledigt. Das war nur die Berichtigung, die Frau Müller in den Chat geschrieben hat. Es handelt sich um die schwerwiegenden Ereignisse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich jetzt Herrn Kaiser und dann Frau Müller mit einer Nachfrage.

Herr Dr. Kaiser: Frau Müller, es ist völlig richtig, dass es hier eine gewisse Unsicherheit gibt. Wir haben wenige Ereignisse. Wir haben den pauschalen Vergleich von zwei Studien, die kein direkter Vergleich sind. Wenn es bessere Daten gibt, lassen wir uns gern davon überzeugen. Wenn Sie sich allerdings in den beiden Studien zum Beispiel die schweren UE und da die Infektionen anschauen, also die CTCAE Grad 3 und höher – das ist nicht genau eine Überlappung mit den SUEs –, dann haben Sie in den Placebogruppen praktisch identische Zahlen und unter Fedratinib weiterhin und sogar noch deutlicher die Tendenz, dass es geringer ist als unter Placebo und unter Ruxolitinib numerisch sogar erhöht gegenüber Placebo. Je nachdem, wie Sie sich das anschauen, sind die Daten so, dass man das potenziell als ein Zielkriterium ansetzen kann. Das ist in den Unterlagen.

Wir haben auch geschaut, wo eine solche anwendungsbegleitende Datenerhebung überhaupt mit Blick darauf, potenziell Unterschiede zu identifizieren, vielversprechend ist. Wenn man aus den bisherigen Daten etwas ableiten kann, ist es genau dieser Infektionsbereich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Jetzt nehme ich Herrn Wörmann dazwischen, dann Frau Müller. Vielleicht beantwortet sich Ihre Frage oder Nachfrage nach den Ausführungen von Herrn Wörmann. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich sehe uns hier ein wenig in der Pflicht. Ich glaube schon, dass insgesamt aus der Erfahrung mit diesen sehr chronisch verlaufenden Erkrankungen Ruxolitinib für viele, auch niedergelassene Kolleginnen und Kollegen ein Durchbruch war, weil man endlich ein Therapiemedikament hatte, das nicht Chemotherapie und deutlich wirksamer war. Trotzdem – das ist schon öfter, auch in der Nutzenbewertung diskutiert worden –, das ist nicht per se ein freundliches und von den Patienten als unproblematisch erlebtes Medikament. Es ist noch subjektiv mit Nebenwirkungen belastet. Dass die Ärzte konservativ sind und erst einmal das nehmen, was sie kennen, ist, glaube ich, korrekt und nachvollziehbar. Ich sehe uns in der Pflicht, deutlich zu machen, dass die Daten, die eben präsentiert wurden, Fedratinib eine Chance geben, in der Erstlinientherapie eingesetzt zu werden.

Weil vorhin die Frage kam, wie wir das einschätzen: Das kann ich nicht sagen. Ich gehe davon aus, dass die Kurve der Verordnung in der Erstlinientherapie ansteigen wird, weil es durchaus belastende Nebenwirkungen gibt. Wenn man das den Patienten initial sagt – Herr Wenzel hat darauf hingewiesen –, würden sie primär nicht Ruxolitinib nehmen, sondern durchaus Fedratinib. Das ist alles keine Wissenschaft, was ich jetzt sage, ich kann die Zahlen nicht sagen, aber wir haben uns schon im Vorfeld überlegt: Wir haben die Zulassung für Fedratinib, wir haben ein gut wirksames Medikament, wir haben ein potenziell weniger infektbladenes Medikament; dann sollten wir es als solches auch empfehlen dürfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Müller jetzt mit einer Nachfrage, dann Frau Böhm von BMS.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich habe jetzt verstanden, Herr Professor Koschmieder, dass Sie aufgrund Ihrer klinischen Erfahrung zumindest zu den SUE oder den schwerwiegenden Ereignissen eigentlich wenig sagen können, weil Sie es unter Ruxolitinib nicht wissen. Das heißt, die Fallzahlplanung, alles, worüber wir diskutieren, basiert auf diesem Endpunkt und einer Annahme, dass da möglicherweise etwas sein könnte. Dazu würde ich gern ein bisschen mehr hören. Herr Kaiser hat sich dazu ausgelassen, insgesamt, möglicherweise usw. Bei den Infektionen schauen wir uns nicht insgesamt die Safety an, darauf soll es auch nicht gepowert werden, sondern wir schauen uns einen ganz bestimmten, sehr spezifischen Endpunkt an, der nicht sehr häufig auftritt, und darauf basiert alles. Widersprechen Sie mir, aber ich habe jetzt mitgenommen, dass es etwas ist, was im nichtadjustierten, indirekten Vergleich der beiden Studien aufgefallen ist.

Sie haben recht, Herr Kaiser, dass diese Imbalance im Placeboarm in anderen Bereichen nicht auftritt, was bei der geringen Zahl der Ereignisse vielleicht nicht überraschend ist. So etwas kann auch einmal bei 5 versus 3 und 14 versus 14 zufällig auftreten. Wenn die Kliniker in der Hinsicht etwas haben, wo sie doch sagen könnten, da wäre etwas, was uns interessieren würde, weil das das ist, was wir beantworten können. Alle anderen Fragestellungen, die wichtig sind: Wo ist der primäre Punkt Firstline, Secondline, andere Nebenwirkungen usw.? Die können mit dieser Planung – – Wenn da kein Unterschied ist, kann ich nichts dazu sagen, ob da kein Unterschied ist. Die können möglicherweise erst einmal nicht beantwortet werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Ich habe jetzt Herrn Professor Griebshammer und danach Herrn Professor Koschmieder.

Herr Prof. Dr. Griebshammer (DGHO): Ich sage einmal aus klinischer Sicht etwas zu den Zahlen. Auch wenn sie gleich erscheinen, ist es in der Klinik ganz klar so, dass man weiß, wer auf dem Medikament ist; sei es Fedratinib oder Ruxolitinib, und wer etwas anderes hat. Das ist sowohl von der Wirksamkeit eindeutig, das heißt, die Wirksamkeit ist unter einem JAK-Inhibitor eindeutig am höchsten, auch von den Nebenwirkungen. Sowohl Fedratinib als auch Ruxolitinib haben typische Nebenwirkungen, die man im Vergleich zu Placebo eindeutig sieht, was auch immer das ist, Hydroxyurea oder nur Beobachtung, aber es ist mitnichten so, dass man aus der klinischen Perspektive keinen Unterschied sieht. Für uns ist relevant, wie sich die praktische Anwendung stellt. Das heißt konkret: Zum Beispiel haben wir ein großes Thema mit dem Problempunkt Anämie und Thrombozytopenie. Das wurde schon angesprochen. Aber die Anämie ist auch unter Ruxolitinib ein großes Thema gewesen. Wir haben Jahre gebraucht, um festzustellen, in welchem Dosisschedule wir vorgehen. Das ist jetzt klar. Mit Fedratinib ist das noch nicht so klar, auch die Dosierung ist noch nicht so klar, obwohl sie klar vorgeschrieben ist. Ich will sagen, es gibt neben der Infektionskomponente eine Menge Fragestellungen: Dosierung, Anämie, Thrombozytopenie usw., die von höchstem praktischen Interesse sind und noch mal: Man merkt ganz genau, welcher Patient auf welcher Strategie ist, auch wenn die Zahlen das vielleicht ein wenig relativieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Griebshammer. – Jetzt habe ich Herrn Professor Koschmieder. Herr Koschmieder, ich möchte noch eine halbe Frage anhängen. Sie haben in Ihrem Einleitungsstatement gesagt, dass Sie der Überzeugung wären, dass das im Register einigermaßen abbildbar wäre, wenn es an der einen oder anderen Stelle noch Nachjustierungen und Anpassungen gäbe. Es geht hier konkret um die Frage Unterschiede in den unerwünschten Ereignissen und den Nebenwirkungen, deshalb die Frage an Sie an das angeschlossene, was noch offen ist: Ist es realistisch, davon auszugehen, dass man bei Ihnen im Register eine valide Erfassung der Nebenwirkungen, die – sage ich einmal – zwar unterscheidbar, erkennbar sind, so durchführen kann, dass am Ende des Tages daraus belastbare Ableitungen geschlossen werden können? Inwieweit ist das heute Gegenstand, und was müsste getan werden, damit das passiert, weil das neben der Frage, was wir wissen wollen, eine sehr wichtige Frage ist? Welchen Vorlauf braucht man, um das technisch umzusetzen? – Herr Koschmieder, bitte.

Herr Prof. Dr. Koschmieder (GSG-MPN Register): Ich möchte das sehr unterstützen, was Herr Griebshammer gesagt hat. Es geht uns aus ärztlicher Sicht nicht nur um die Infektionen. Das ist sicher etwas, was ins Auge fällt. Auf der anderen Seite: Frau Müller, ich weiß nicht, ob Sie vielleicht eben nicht dabei waren, da hatte ich das schon einmal gesagt. Die gastrointestinale Toxizität ist sicher auch andersherum verteilt, also mehr bei Fedratinib, zumindest numerisch. Es gibt aber nicht den direkten Vergleich. Zudem habe ich eben gesagt, die Symptome der Patienten sind mannigfaltig, und da gibt es sicher Patienten, die mit derselben Erkrankung andere Symptome haben als die anderen und sich unterscheiden. Für diese Patienten möchten wir das richtige Mittel auswählen. Insofern, glaube ich, ist es wirklich wichtig, die Breite der unerwünschten Wirkungen und auch der Symptomatik der Patienten zu erfassen.

Herr Hecken, Sie fragten, wie man das umsetzen kann. Es ist sicher so, dass unser Register im Moment nicht das primäre Ziel hat, Graduierungen von unerwünschten Wirkungen zu erfassen. Wir sehen es aber als realistisch möglich an, dies zu tun. Da sind sicher mehr Monitoring und eine Ergänzung des eCRF nötig, aber es ist prinzipiell sicherlich gut möglich. Ich denke auch, wie Herr Kaiser gesagt hat, dass eine randomisierte Registerstudie sinnvoll gewesen wäre, aber wir denken, dass wir dies für diese AbD umsetzen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Koschmieder. – Ich habe eine Wortmeldung vom Patientenvertreter, Herrn Wenzel, dazu, dann Frau Böhm und danach Herr Kaiser. – Herr Wenzel, bitte.

Herr Wenzel: Ich habe eine Nachfrage an Herrn Koschmieder. Man weiß inzwischen, dass es zumindest bei einigen Patienten bei Ruxolitinib im Laufe der Behandlung – nehmen wir einmal drei Jahre – einen Wirkungsverlust gibt. Gibt es schon Daten bei der Verordnung von Fedratinib, die Sie in Einzelfällen gemacht haben, dass das bei Fedratinib auch so ist? Diese Frage stelle ich auch an den pharmazeutischen Unternehmer. Können wir bei einer entsprechend langen AbD diese Frage beantworten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Koschmieder, bitte.

Herr Prof. Dr. Koschmieder (GSG-MPN Register): Vielleicht kurz dazu: Ich glaube auch, dass der Unternehmer hier eher gefragt ist als wir. Wir haben diese Analyse noch nicht durchgeführt, können dies aber tun, wenn das gewünscht ist. Das ist sicher etwas, was prospektiv besser beantwortet werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Isfort dazu, dann Frau Böhm vom pharmazeutischen Unternehmer und danach Herrn Kaiser.

Frau Dr. Isfort (GSG-MPN Register): Ich will nur kurz ergänzen: Der Punkt, den ich hier als wichtig erachte, ist, dass die Datengrundlage, von der wir im Moment sprechen, nämlich JAKARTA versus COMFORT, von ganz unterschiedlichen Beobachtungsdauern und Dauer der Exposition der Patienten ausgeht. Deshalb halte ich es für wichtig, noch einmal zu betonen, dass wir genau diese Evidenz brauchen, auch im etwas langfristigeren Vergleich zueinander, weil die Daten auf unterschiedlichen Dauern basieren. Der Punkt sollte auch adressiert werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Isfort. – Frau Böhm, bitte.

Frau Böhm (BMS): Einige Aspekte in Beantwortung der Frage zu Langzeitwirksamkeitsdaten: Wir haben für Fedratinib ein normales Approval bekommen, kein Conditional Approval. Dementsprechend haben wir keine Beauflagung dahin gehend, dass wir dazu Daten sammeln. Deshalb ist mir keine derartige Evidenzgenerierung oder Studie bekannt. – Das war der erste Teil meines Kommentars.

Beim zweiten geht es um die mögliche Präferenz für das eine oder das andere Produkt. Ich denke, wenn wir von normalen Präferenzen sprechen, dann ist für mich eine anwendungsbegleitende Datenerhebung, also eine nichtrandomisierte Studie, durchführbar, auch unproblematisch durchführbar. Haben wir allerdings – ich sage einmal – Kriterien, die

eine Präferenz für das eine und das andere Produkt ausmachen, hier in dem speziellen Fall Verträglichkeit, dann macht es das schwer, die Verträglichkeit zu beurteilen, weil ich davon ausgehen muss, dass die Aufteilung auf die Behandlungen tatsächlich selektive Populationen auch in Bezug auf Verträglichkeit schafft. – Das war der zweite Kommentar.

Mit dem dritten wollte ich noch einmal – auch wenn es jetzt langweilig wird – auf die Fragestellung eingehen. Es wurde gerade gesagt, man wünscht sich Daten, zum Beispiel bezüglich einer Optimierung der Dosierung zu den einzelnen Wirkstoffen. Auch das ist nicht primärer Fokus der AbD. Sorry.

Vierter Punkt, noch einmal zu den vertauschten Tabellen: Vielen Dank für den Hinweis. Ich hoffe, dass das IQWiG dennoch unsere Fallzahlberechnungen nachvollziehen konnte. Der Punkt, den wir machen wollten, ist: Es wurde von einem Aufteilungsverhältnis von 80 zu 20 gesprochen, was der Realität tatsächlich viel eher näherkommt. Wenn wir von einem solchen Verhältnis ausgehen, brauchen wir entweder bedeutend mehr Patienten – die Patientenzahl würde sich ungefähr verdoppeln –, oder wir würden bei einer gleichen Patientenzahl von einer statistischen Power von 80 Prozent auf eine Power von um die 50 Prozent herabsinken. Dann wären wir bei einem Münzwurf angelangt, was den primären Fokus, die Zielsetzung dieser AbD infrage stellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt habe ich Herrn Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich beginne vielleicht mit dem letzten Punkt, der Fallzahl. Sie haben völlig recht, wir konnten das nachvollziehen. Auch die Berechnungen waren für uns nachvollziehbar. Da geht es nicht um die Nachkommastelle, sondern das ist in der Größenordnung ungefähr klar. Ich wollte nur deshalb darauf hinweisen, damit nicht der Eindruck entsteht, den man fälschlicherweise bekommen kann, weil hier 20.000 Patientinnen und Patienten mit Fedratinib rekrutiert werden müssen, ist das auch in 100 Jahren noch nicht realistisch. Das könnte man aus der Tabelle entnehmen. Es ist umgekehrt. Es sind 20.000 unter Ruxolitinib, wenn man diese Extremannahme annimmt.

Ich würde gern noch einmal die Punkte Infektion, auch das, was dazu gesagt wurde, und Fallzahl zusammenbringen. Vorab bemerkt: Das Konzept beschreibt die Infektion mit Blick darauf, ob die anwendungsbegleitende Datenerhebung grundsätzlich sinnvoll, durchführbar und angemessen ist, um einen potenziellen Unterschied zu ermitteln. Bei den unerwünschten Ereignissen haben wir uns im Konzept nicht auf die Infektionen beschränkt, sondern diese zu definieren, die man spezifisch beobachtet, und zwar gleichermaßen sowohl bezüglich Ruxolitinib als auch Fedratinib. Das ist dann Gegenstand des Studienprotokolls, das man entsprechend erstellen wird, und dementsprechend müsste man die Erhebung im Register gestalten.

Aber, Herr Koschmieder, ich würde gern auf einen Punkt eingehen: Sie haben eben gesagt, und ich kann das sehr gut nachvollziehen, dass auch die Infektionen Grad 2 CTCAE für Sie relevant sind. Wenn man sich da die Klassifikation anschaut, stecken in der Regel Symptome drin. Die sind zwar moderat und nicht schwer, aber sie sind für die Patientinnen und Patienten relevant. Insofern stellt sich die Frage, ob man nicht aus den Daten der COMFORT-Studie für das Ruxolitinib und aus den Daten der JAKARTA-Studie für Fedratinib eine Auswertung bekommen könnte – da bringe ich noch den Punkt von Frau Isfort hinein –, die beschreibt, wie die Infektionen ab CTCAE Grad 2 in den beiden Studien mit einem entsprechenden Effekt sind, unter Angabe der mittleren Beobachtungsdauer jeweils in den einzelnen Studienarmen; denn das bringt gegebenenfalls den Weg dahin, diese AbD mit einem realistischen Rekrutierungszeitraum gangbar zu machen. Der Fokus wäre dann nicht auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Bereich der Infektion, sondern insgesamt auf symptomatische unerwünschte Ereignisse im Bereich der Infektion, wie gesagt, ohne andere unerwünschte Ereignisse zu vernachlässigen. Die sind natürlich Gegenstand.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Herr Koschmieder, bitte.

Herr Prof. Dr. Koschmieder (GSG-MPN Register): Herr Kaiser, Sie sprechen mir aus der Seele. Ich glaube, wir wissen, dass diese Patienten langfristig ihre Erkrankung haben. Die werden sie nicht los. Sie werden langfristig Therapie benötigen, und sie benötigen langfristig Therapie. Da sind auch Grad-2-Nebenwirkungen gastrointestinaler Art oder Infektionen sehr wichtig. Ich halte den Vorschlag für sehr gut. Ich glaube, das ist ein Problem zahlreicher Studien. Deshalb ist die cross study, der Vergleich so problematisch, dass mittlere Beobachtungsdauern überhaupt nicht adäquat berücksichtigt werden oder werden können. Das ist, glaube ich, ein sehr wichtiger Hinweis, dass wir diese Beobachtungsdauern kontrollieren müssen, damit wir einen guten Überblick auch über die Langzeitnebenwirkungen, Langzeitfolgen von Medikamenten, aber auch der Erkrankung haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Koschmieder. – Ich habe eine technische Frage an Herrn Kaiser und Herrn Koschmieder. Wir müssen jetzt weiter beraten und sagen, ob es geht oder nicht. Ob es geht oder ob es nicht geht, beurteilt sich möglicherweise aus der Fragestellung, wie dieser Vergleich oder diese Daten aus den beiden Studien generiert aussehen. Das bräuchten wir irgendwann in der AG. Was hätte man für ein Zeitfenster, um festzustellen, ob man da belastbare Daten generieren kann oder nicht? Denn sonst arbeiten wir wieder mit drei Unbekannten, und das überfordert mich jedenfalls immer. Die Biometriker können das etwas besser. – Herr Kaiser, Sie haben sich gemeldet.

Herr Dr. Kaiser: Ich sage einmal, zwei Studien, zwei Unternehmer, aber im Grunde genommen nur einen Endpunkt betreffend, gegebenenfalls mit einer kleinen Ausdifferenzierung, was hinter diesen Infektionen steckt, in der Regel weniger als das, was in sonstigen Anhörungen zur frühen Nutzenbewertung gefragt wird, was gegebenenfalls noch nachgeliefert werden sollte. Die Daten liegen vor. Es geht hier nicht darum, neue Daten zu generieren, sondern die Auswertung zu machen. Ich würde sagen, dass so etwas wie in Dossierbewertungen auch bis Freitag dieser Woche möglich sein sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. Danke schön. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe nur eine Verständnisfrage. Die Frage ging jetzt sowohl an BMS als auch an Novartis, nehme ich an, Herr Kaiser, für beide Studien, COMFORT und JAKARTA. Okay. Da will ich mich erst einmal nicht hineinhängen, und es wäre die Frage nach den schweren UE.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die zweier.

Frau Dr. Müller: Es ging um die UE ab Schweregrad 2 bis 4 versus 1.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war das, was Herr Koschmieder zu Beginn der Anhörung sagte, wobei das keine Anhörung, sondern ein Fachaustausch ist. Der genaue Unterschied erschließt sich mir nicht so richtig. Aber er sagte, Ihr dürft nicht nur auf die schweren UE schauen, sondern auch die Zweier sind relevant. Herr Kaiser hat das aufgegriffen, und Herr Koschmieder hat sich für das Aufgreifen zu Herzen gehend bedankt, obgleich die Idee eigentlich von ihm kam; also die Zweier, die anderen haben wir. Jetzt geht es darum, ob wir aus den beiden Studien JAKARTA und COMFORT die Zweier herausnehmen können, um zu sehen, welche kritische Masse wir noch brauchen, die möglicherweise die Patientenzahl, die hier rekrutiert werden müsste, reduzieren könnte. Habe ich das so richtig verstanden, Herr Kaiser?

Herr Dr. Kaiser: Das ist richtig. Sie haben alles völlig richtig verstanden und wiedergegeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt Frau Glogger und dann Frau Böhm.

Frau Glogger (BMS): Ich würde das Wort zuerst an Frau Böhm geben, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Böhm.

Frau Böhm (BMS): Ich hatte tatsächlich, Herr Professor Hecken, Verständnisprobleme, vielleicht weil es so überraschend kam, dass das IQWiG einen neuen Endpunkt symptomatische Infektionen definiert, operationalisiert als Grad 2 plus Infektionen. Okay. Das

ist zumindest einigermaßen objektiv nachvollziehbar. Aber ich denke, dass wir uns dennoch die Ähnlichkeitsannahme anschauen sollten. Wir nehmen aus einzelnen Behandlungsrmen zweier Studien die Informationen heraus. Das ist normalerweise ein Punkt, den das IQWiG regelhaft kritisiert. Wir tun das, wie ich es verstanden habe, um eine sinnvollere Fallzahlplanung zu machen bzw. einen Endpunkt zu identifizieren, bei dem wir überhaupt die Chance haben, etwas zu sehen. Ich denke, mit Blick auf das, was wir in der Nutzenbewertung tun, generell an und für sich alle Aspekte und alle Nutzenkategorien berücksichtigend, jetzt hier einen Endpunkt relativ artifiziell herauszugreifen, finde ich doch etwas bemerkenswert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gut, was bemerkenswert ist oder nicht, entscheiden wir am Ende des Tages. Der entscheidende Punkt ist, und Herr Kaiser hat das geschrieben: Wir sind hier anders als in der klassischen AMNOG-Bewertung in einer Situation, in der wir versuchen, entweder irgendetwas, wo es einen Evidenzbedarf gibt, gangbar zu machen, oder zu sagen, es geht aus technischen Gründen nicht. Oder Sie haben eben gesagt, möglicherweise gibt es da auch rechtliche Problematiken, wobei ich sage, wenn man auf der Basis der Differenzierung von Nebenwirkungen Unterschiede sehen würde, dann wäre das durchaus für eine Quantifizierung geeignet; denn Herr Kaiser hat zurecht darauf hingewiesen, dass wir eine ganze Reihe von Endpunkten überhaupt nicht bewerten können oder keine Unterschiedlichkeiten sehen. Wenn wir jetzt in einer förmliche AMNOG-Anhörung wären und sagen würden, wir setzen jetzt Schweregrad 2 plus als neue Bewertungskategorie an, wäre das ein Problem, das sich für mich auch stellen würde. Hier in einem Fachaustausch kann man durchaus darüber reden, weil wir versuchen, die Sachen überhaupt in die Gänge zu bekommen. – Jetzt habe ich Herrn Kaiser dazu und dann gegebenenfalls noch Frau Böhm.

Herr Dr. Kaiser: Frau Böhm, verzeihen Sie mir, dass ich das jetzt noch einmal adressieren muss. Das, was hier gerade zur Fallzahlplanung gemacht wird, ist doch nichts anderes, als Sie in jeder Studie machen. Da haben Sie doch auch nicht schon eine RCT, wo Sie deshalb noch einmal eine RCT planen, weil Sie genau wissen, wie der Unterschied sein wird, sondern Sie haben irgendwelche Informationen aus irgendwelchen Datenquellen, wo Sie antizipieren, wie wahrscheinlich die Größenordnung der Effekte ist und hoffen, das in der Studie zu beobachten. Nicht mehr und nicht weniger machen wir. Das heißt jetzt auch nicht: Das IQWiG erkennt plötzlich indirekte Vergleiche an. So etwas verstehe ich, ehrlich gesagt, nicht. Aber es musste wohl offensichtlich so sein, so etwas zu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. Sie sind jetzt aber nicht pikiert, Herr Kaiser? Nein, Sie haben das jetzt gesagt, und Frau Böhm hat es gesagt. Frau Böhm, Sie können jetzt noch einmal replizieren, und dann würde ich einen Strich ziehen wollen.

Frau Böhm (BMS): Alles gut. Den Strich würde ich auch gern ziehen. Ich denke, dass es sinnvoll ist, sich alles anzuschauen und das mit unterschiedlichen Szenarien abzuklopfen und zu schauen, wenn die Konstellationen so und so sind, komme ich dann immer noch hin. Da sind wir beieinander.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur ein kurzer Punkt: Mein Eindruck ist etwas anders, als ich das sonst von BMS gewohnt bin, dass sie sich fast dagegen wehren, diese Datenerhebung durchzuführen. Wenn es aus der Erstlinientherapie Signale geben würde, die uns derzeit noch nicht vorliegen, dass es in der Tat keine gute Idee ist, Fedratinib in der Erstlinie einzusetzen, würden wir die gern haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann, wobei ich die ausdrückliche Formulierung vernommen habe, dass es derzeit – Und das habe ich nicht als Relativierung gesehen, sondern das ist eine korrekte Beschreibung dessen, dass es derzeit bei Ihnen keine Signale gibt, ich weiß nicht, wer es gesagt hat, Frau Glogger oder Frau Böhm, und dass in dieser Richtung in keinsten Weise Evidenz aktiv generiert wird, weil es da Warnsignale gäbe. So habe ich es in meinem Wortprotokoll im Kopf aufgeschrieben. Zuerst war ich über das Wort

„derzeit“ gestolpert, aber dann habe ich gedacht, „derzeit“ kann ich immer sagen; denn wer weiß, was morgen oder übermorgen ist. Da kann immer irgendetwas passieren, aber das können wir vielleicht dann noch einmal bestätigen. – Ich sehe, Frau Glogger hat gerade heftig genickt. Dann nehme ich sie dran und danach Frau Müller. – Bitte schön, Frau Glogger.

Frau Glogger (BMS): Das haben Sie mit „richtig“ gerade noch einmal wiederholt, Herr Professor Hecken. Es gilt derzeit, weil ich kein zukünftiges Statement abgeben kann und möchte. Wir haben regelhafte Pharmakovigilanzsysteme, die funktionieren, und insofern gibt es keine Signale. Das möchte ich noch einmal unterstreichen. Wir haben 24-Wochen-Daten, die von der Zulassungsbehörde als ausreichend deklariert worden sind. Ich kann den Wunsch immer verstehen, diese Langzeitdaten zu sehen, absolut. Aber wie gesagt, derzeit gibt es keine Signale.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, und dann würde ich gern einen Schlusstrich ziehen.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Wir haben jetzt etwas von dem betroffenen pharmazeutischen Unternehmer dazu gehört, von Novartis noch nichts. Ich glaube, die Frage von Herrn Kaiser ging auch in diese Richtung. Meine Frage an die Fachgesellschaften ist, das klang eben schon an: Jetzt diskutieren wir, ob wir symptomatische Ereignisse ab CTCAE Grad 2 möglicherweise – Sie haben gesagt, das würde Sie interessieren – sehen, und Herr Kaiser bräuchte Infos zu einem vermuteten Unterschied, und aus dem kann man nur eine Fallzahlschätzung – es ist immer eine Schätzung – machen. Meine Frage ist: Spielen diese Grad-2-Ereignisse CTCAE für Sie in der Praxis eine große Rolle? Herrn Wörmann sehe ich schon nicken. Könnten Sie damit etwas anfangen? Es ist jetzt eine Idee, sich anzuschauen, was man braucht, wie viele Patienten man bräuchte usw. Es wären sicherlich mehr Ereignisse als die SUE mit diesem SOC. Hilft Ihnen das etwas? Können Sie damit etwas anfangen? Es ist nicht das Übliche, das bei Arzneimitteln bekannt ist, und meiner Kenntnis nach auch nicht eine übliche Auswertung. Bitte korrigieren Sie mich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Herr Wörmann und dann Herr Koschmieder.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz, um das klarzumachen: Wir haben schon früher öfter deutlich gemacht, dass für uns Grad-2-Nebenwirkungen häufig klinisch relevant sind. Wir haben auch eine Reihe von Beispielen genannt. Ich glaube, der Punkt, der hier zu machen ist, ist: Wir gehen leider immer davon aus, dass Studien eine Selektion von Patienten sind. Wir sehen zum Beispiel, dass in Registern regelhaft die Altersgruppe fünf bis zehn Jahre älter ist. Das heißt, ja, ich halte das für einen relevanten Endpunkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Herrn Professor Koschmieder und danach Frau Isfort.

Herr Prof. Dr. Koschmieder (GSG-MPN Register): Ich kann dem nur zustimmen. Wenn es um eine Therapie geht, die einen Monat dauert, ist das sicher nicht so relevant. Wenn es um Therapien über Jahre und Jahrzehnte geht, kann das sehr relevant sein. Das können zum Beispiel Ödeme unter Imatinib bei der CML sein, die am Anfang nicht zum Tragen kommen und nachher ein Problem darstellen können. Das ist nur ein Beispiel. Herr Wörmann hat es auch gerade gesagt. Ich würde sagen, täglich gibt es solche Beispiele.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Koschmieder. – Frau Isfort, bitte.

Frau Dr. Isfort (GSG-MPN Register): Ich möchte das auch betonen und dem zustimmen. Gerade in einem verwandten Setting, wie zum Beispiel der CML, ist in den letzten Jahren der Trend dahin gegangen: Weil es vergleichbare Therapien gibt und man einen eventuellen Unterschied für einzelne Patientengruppen herausfinden möchte, fokussiert man sich immer mehr auf AE ab Grad 2, weil sie für den Patienten über die Dauer der Jahre doch sehr relevant sein können. Es gibt schon Studien, die den Endpunkt auf Grad 2 bis 4 Tox ausgelegt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Isfort. – Ich schaue in Richtung Novartis. Sie waren mehrfach adressiert. Möchten Sie sich äußern? Möchten Sie sich nicht äußern? Es geht um die Frage, was man aus Daten, die Sie im seinerzeitigen Verfahren vorgelegt oder auch nicht vorgelegt haben, extrahieren kann.

Frau Dr. Templin (Novartis Pharma): Derzeit sehe ich es eher unwahrscheinlich, dass wir die Daten noch extrahieren können. Aus der Perspektive von Novartis ist es so, dass die Nutzenbewertungsverfahren abgeschlossen sind. Der Zusatznutzen wurde bestätigt. Wir haben jetzt erst einmal keine Fragestellung, die wir für Ruxolitinib primär beantwortet sehen wollen. Von daher kann ich dazu nichts sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist okay. Ich wollte es nur abfragen. Aus Ihrem Schweigen hatte ich entnommen, dass das so ist. Das ist logisch. – Herr Neugebauer hat sich schon gefreut, weil das am Ende im Ordnungsverhalten möglicherweise Veränderungen hätte bewirken können, wobei das rein hypothetischer Natur ist. Ich will jetzt niemandem zu nahe treten, aber es ist klar. – Habe ich noch irgendwelche Wortmeldungen? Hat noch jemand Fragen? – Das sehe ich nicht. Möchten Sie zum Schluss noch etwas sagen, Herr Neugebauer?

Herr Neugebauer (BMS): Ich würde gern noch kurz zwei Sätze sagen. Zuerst möchte ich mich für den offenen Dialog und die offene Gesprächsführung bedanken. Herr Wörmann, die Anmerkung von Ihnen kann ich verstehen, aber wir sind nicht, wie ich eingangs gesagt habe, gegen eine anwendungsbegleitende Datenerhebung. Aus den genannten Gründen, die wir diskutiert haben, sehen wir den Aufwand in den Ressourcen und dem, was nachher kommt, auch mit dem Ordnungsverhalten, wie wir es haben, 80/20, nicht für zielführend an, um die Evidenz zu machen. Das war das Anliegen. Wir haben uns heute unterschiedliche Perspektiven dazu angesehen. Wir sind nicht dagegen, aber hier glauben wir nach wie vor, dass es statistisch nicht das gewünschte Ergebnis zeigen und die Fragestellung beantworten wird. Das ist das einzige, und ich wünsche mir, dass Sie vielleicht bei Ihren internen Beratungen und Überlegungen noch einmal reflektieren, ob wir damit den gewünschten Outcome erzielen können. Dass das gewünscht wird, dass viele Fragestellungen in einem Register beantwortet werden, verstehe ich, aber hier ist gezielt, wie Frau Böhm sagte, eine bestimmte Fragestellung in den Mittelpunkt gerückt worden. Das ist das einzige. Ansonsten vielen Dank für den offenen Dialog und wie immer für die gute Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Wir werden das in der Tat diskutieren, und Frau Böhm hat recht. Die anwendungsbegleitende Datenerhebung dient nicht dazu, Dinge, die man gern wissen möchte, nachgelagert zur Nutzenbewertung zu bewerten, sondern der gesetzliche Zweck ist so, wie er ist. Herr Kaiser hat gesagt, wenn man bei den unterwünschten Ereignissen statistisch signifikant Unterschiede sehen würde, wäre dieser Zweck erreichbar. Die Frage ist jetzt, wie wir mit den Patientenpopulationen umgehen können. Wir müssen uns mit der Fragestellung auseinandersetzen, was aus den vorliegenden Daten generiert werden kann. Das wäre die Hilfskonstruktion gewesen, über die man sicherlich sehr einfach mit kleineren Patientenzahlen hätte vorankommen können. Aber das müssen wir jetzt diskutieren. Ich bedanke mich bei Ihnen allen ganz herzlich für diese offene Diskussion. Wir werden das in der AG weiter diskutieren und das, was heute besprochen wurde, angemessen berücksichtigen. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Das war die letzte Anhörung für heute. Danke schön.

Schluss des Fachaustauschs: 14:50 Uhr

2.4. Würdigung der Beteiligungen (schriftlich und mündlich)

2.4.1 Einwände allgemein

Stellenwert von Fedratinib

BMS

Der Stellenwert von Fedratinib liegt nicht in der Versorgung der für die AbD interessierenden Population, sondern vorrangig in der Therapiesequenz nach Ruxolitinib. Daher sieht BMS die interessierende Population als nachrangige Population für die Versorgung an. Dies sollte berücksichtigt werden, um die Verhältnismäßigkeit der AbD zu beurteilen. Hinzu kommt, dass der G-BA die AbD insbesondere für in der Versorgung bedeutsame Verfahren ansiedeln möchte, was in dem vorliegenden Fall fraglich ist.

Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses

Fedratinib ist zugelassen zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose. Somit ist auch die Behandlung der Personen ohne vorherige Ruxolitinib-Therapie vom zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst und Fedratinib ist für diese Patientenpopulation erstattungsfähig. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenzlücken zu Fedratinib für die betrachtete Patientenpopulation erachtet der G-BA die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen als verhältnismäßig.

2.4.2 Einwände zur Fragestellung (PICO-Schema)

Patientenpopulation

BMS

Das IQWiG legt im Konzept für eine AbD zu Fedratinib ein PICO-Schema (Patients, Intervention, Comparator, Outcomes) zugrunde, das Unsicherheiten insbesondere bei der Definition der Patient:innenpopulation aufweist: Bezüglich der interessierenden Population kann eine Nicht-Eignung für eine alloSZT nicht einer Eignung für Ruxolitinib gleichgesetzt werden, da nicht alle Patient:innen, für die eine alloSZT nicht angezeigt ist, automatisch für Ruxolitinib infrage kommen. Die interessierende Population (für die Ruxolitinib die patientenindividuell geeignete Vergleichstherapie darstellt) ist daher kleiner als die im PICO-Schema präzierte Population (für die eine alloSZT zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist).

Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses

Die Zulassung des Wirkstoffes Fedratinib bezieht sich auf die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder von Symptomen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera- Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden. Für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder von Symptomen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera- Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose ist auch der Tyrosin-Kinase-Inhibitor Ruxolitinib zugelassen. Für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung

und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V soll der pharmazeutische Unternehmer vergleichende Daten für die Patientenpopulation, welche nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt ist und für die Ruxolitinib die patientenindividuell geeignete Vergleichstherapie darstellt, erheben und auswerten. Die Eignung für Ruxolitinib sollte dabei insbesondere unter Berücksichtigung der Symptomatik, der Thrombozytenzahl und des Risikoprofils evaluiert werden.

Outcome

BMS

Das Ziel einer AbD ist eine Verbesserung der Evidenzgrundlage für die Nutzenbewertung von Fedratinib, wobei für Fedratinib in der hier relevanten Teilpopulation mit JAKARTA bereits eine bewertbare RCT vorliegt, mithin eine Studie mit höherem Evidenzgrad als eine AbD. Das IQWiG sieht die Möglichkeit einer Quantifizierung des Zusatznutzens im Rahmen einer AbD lediglich durch den Nachweis einer Überlegenheit von Fedratinib gegenüber Ruxolitinib im Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) in der Systemorganklasse (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen (6). Grundlage für diese Annahme ist eine geringere Ereignisrate in diesem Endpunkt mit Fedratinib in der RCT JAKARTA (Ereignisrate: 3,1 %) im Vergleich zur Ereignisrate mit Ruxolitinib in der RCT COMFORT-I (9,0 %). Eine Quantifizierbarkeit eines Zusatznutzens in anderen Endpunkten, z.B. der Mortalität, ist gemäß Einschätzung des IQWiG im Rahmen einer AbD nicht zu erwarten. Hierzu ist anzumerken, dass der medizinische Zusatznutzen eines Arzneimittels über alle Nutzendimensionen bewertet werden sollte und somit zumindest die Chance bestehen sollte, signifikante Effekte in allen Nutzendimensionen zu erreichen. Diese Voraussetzung erscheint im vorliegenden Fall im Rahmen einer AbD nicht gegeben

Incyte

Aus Sicht der Incyte Biosciences GmbH sind für eine Nutzenbewertung in der vorliegenden Indikation die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Symptomkontrolle (TSS-Score), die Bewertung der Lebensqualität betroffener Patientinnen und Patienten auf Basis des Myelofibrosis Symptom Assessment Forms (MFSAF) sowie die Sicherheit ausschlaggebend. [...] Umso verwunderlicher ist das Fazit, dass die Fragestellung und die Überlegenheitshypothese der vorliegenden AbD sich nun auf die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (SUE) ausrichten soll. Dies erscheint aufgrund der Vielzahl an patientenrelevanten Endpunkten stark einschränkend. Die Incyte Biosciences GmbH bittet das IQWiG zu erläutern, wie mit den Ergebnissen der anderen patientenrelevanten Endpunkte umzugehen ist und inwiefern die suggerierte Überlegenheitshypothese das Erreichen der postulierten Therapieziele überprüfen wird. Es ist außerdem nicht beschrieben, wie vorgegangen wird, falls keine Überlegenheitshypothese aufgestellt werden sollte.

Zudem ist davon auszugehen, dass Daten zu unerwünschten Ereignissen durch eine Therapie der Myelofibrose mit Fedratinib in der Studie Freedom2 erhoben werden. Auch, wenn diese Studie nicht als vergleichende Studie gegen den Wirkstoff Ruxolitinib aufgesetzt ist, ist mit einem Erkenntnisgewinn hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils von Fedratinib zu rechnen, wodurch eine Datenerhebung mittels GSG-MPN-Register zum Zwecke einer Nutzenbewertung im Hinblick auf diesen einen Endpunkt zusätzlich in Frage gestellt wird.

Weiterhin bleibt die Frage offen, ob schwere, unerwünschte Nebenwirkungen in einem All-Comer-Kollektiv, wie momentan im GSG-MPN-Register vorgesehen, mit der gleichen Frequenz auftreten wie in den Studienkollektiven der beiden zulassungsrelevanten Studien (COMFORT-I und JAKARTA), in die ausschließlich Intermediate 2 oder High Risk Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden.

Novartis

Symptomatik: Milzansprechen

In der bisherigen Entscheidungspraxis des G-BA wurde „in der vorliegenden Indikation eine lang anhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für die Patientin / den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome als patientenrelevant eingeschätzt“ (2) und die klinische Bedeutung des Milzansprechens in der Myelofibrose-Therapie eindeutig anerkannt (3).

Vor diesem Hintergrund weist Novartis auf den hohen Stellenwert des Milzansprechens zur Therapiebewertung in der Myelofibrose hin und hält es für notwendig, diesen Endpunkt in jede Studie, auch eine geplante anwendungsbegleitende Datenerhebung in der Myelofibrose aufzunehmen.

Symptomatik: Begründung für suboptimales Ansprechen auf Ruxolitinib

Novartis weist auf eine unzutreffende Beschreibung des Verlaufs im Ansprechen auf Ruxolitinib hin: Auf Seite 18 des Rapid Report (1) wird das Therapieansprechen auf Ruxolitinib wie folgt beschrieben: „Erste Beobachtungen lassen vermuten, dass die Symptomreduktion unter Ruxolitinib nach circa 3 Jahren bei einem Teil der behandelten Patientinnen und Patienten nachlässt (4, 5). Zur Beobachtung möglicher Effekte auf die langzeitigen Therapieeffekte sollten die Patientinnen und Patienten daher mindestens 3 Jahre nachbeobachtet werden.“ Dabei wird auf die aktuelle Onkopedia-Leitlinie zur Myelofibrose verwiesen (5).

Dies vermittelt fälschlicherweise den Eindruck, dass nach etwa 3 Jahren Behandlung mit Ruxolitinib dessen Wirksamkeit nachlässt.

[...]

Damit wird ersichtlich, dass die Zeit des Ansprechens auf Ruxolitinib nicht direkt und ausschließlich mit dem Symptomansprechen korreliert und eine solche Betrachtung unangebracht simplifizierend wäre.

Für das Konzept des IQWiG für eine abD bedeutet dies, dass neben dem Symptomansprechen auch noch weitere Parameter zu berücksichtigen sind, um einen patientenrelevanten und sinnvollen Vergleich der Therapie mit Fedratinib und Ruxolitinib zu ermöglichen. Dazu sollten eine Betrachtung der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie die Entwicklung der Milzgröße gehören.

Sicherheitserhebung

Vor diesem Hintergrund weist Novartis darauf hin, dass ein isolierter Fokus auf die Nebenwirkung „Infektionen“ nicht geeignet zur Ermittlung eines Zusatznutzens für Fedratinib gegenüber Ruxolitinib ist. Für eine sachgerechte Nutzenbewertung ist es daher erforderlich, neben den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE), schwerwiegenden UE (SUE) und Abbrüchen wegen UE die spezifischen Nebenwirkungen beider Wirkstoffe zu erheben. Dazu gehören insbesondere Infektionen, hämatologische Nebenwirkungen (Anämien und Zytopenien), gastrointestinale Ereignisse sowie Wernicke-Enzephalopathien.

Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses

Für die vorliegend geforderte Patientenpopulation sollen vergleichende Daten zu folgenden Endpunktkategorien für die anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b

Satz 1 SGB V erhoben werden: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist insbesondere die Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität von hoher Relevanz für die Patientinnen und Patienten. Vor diesem Hintergrund ist die Erhebung der Symptomatik und der Lebensqualität in der Registerstudie von hoher Bedeutung für den Vergleich von Fedratinib gegenüber Ruxolitinib.

Im GSG-MPN-Register wird bislang die Symptomatik mittels MPN-SAF-Fragebogen erhoben. In Bezug auf den MPN-SAF-Fragebogen bestehen bei der im Register verwendeten Version Unsicherheiten hinsichtlich der Validität. Es existieren weitere Messinstrumente wie der MFSAF, welche zur Erhebung der Symptomatik im vorliegenden Anwendungsgebiet geeignet sind und im Rahmen einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung herangezogen werden könnten. Fatigue stellt häufig ein besonders belastendes Symptom in der vorliegenden Indikation dar. Sofern wie im MPN-SAF die Fatigue nur mit einem Item erhoben wird, sollte erwogen werden, die Fatigue mit einem weiteren spezifischen Instrument (z.B. FACIT-Fatigue) zu erheben. Weiterhin sollte die gesundheitsbezogene Lebensqualität, welche bislang im Register anhand einer einzelnen Frage ermittelt wird, mit einem validierten Fragebogen erhoben werden (z.B. FACT-G, EORTC QLQ-C30).

Im Beteiligungsverfahren wurde darauf hingewiesen, dass das Milzansprechen ebenfalls als relevanter Endpunkt in der Registerstudie zu erheben ist. Der G-BA erachtet das Milzansprechen in Zusammenhang mit einer Verbesserung der Symptomatik als patientenrelevant. Dies ist jedoch ein Endpunkt der vornehmlich in interventionellen klinischen Studien erhoben wird und für eine valide Dateninterpretation die Erfassung des Milzvolumens über bildgebende Verfahren wie MRT bzw. CT erfordert. Im Rahmen der klinischen Versorgungspraxis wird das Milzvolumen überwiegend über Palpation oder ggf. über eine Ultraschalluntersuchung ermittelt. Daher kann aus Sicht des G-BA das Milzansprechen im Rahmen einer nicht-interventionellen anwendungsbegleitenden Datenerhebung nicht valide erfasst werden.

Zusätzlich zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird auch die Erhebung des Gesamtüberlebens als essentiell erachtet, da die individuelle Symptomatik der Personen einen Einfluss auf die Lebenserwartung haben kann.

Bezüglich der Nebenwirkungen sollen die Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE), der schweren unerwünschten Ereignisse (UE) und der Abbrüche wegen UE erhoben werden. Darüber hinaus sind im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung spezifische unerwünschte Ereignisse zu erfassen. Relevante spezifische UE im vorliegenden Anwendungsgebiet können beispielsweise das Auftreten von Infektionen als auch einer Thrombozytopenie oder Anämie sein. Seitens der Registerbetreiber wurde im Fachaustausch hervorgebracht, dass eine valide Erfassung von Nebenwirkungen im Register implementierbar ist.

2.4.3 Einwände zur Art und Methodik der Datenerhebung

BMS

Eine Einbindung amerikanischer Register kommt aus Sicht von BMS nicht infrage, da sich die Zulassung der U.S. Food and Drug Administration (FDA) von der Zulassung der EMA unterscheidet (2, 12). Zusätzlich unterscheiden sich die Erstattungssituationen in den einzelnen europäischen Ländern je nach Therapielinie. Die Möglichkeit für eine Einbindung weiterer Register ist daher nicht gegeben.

Erweiterung des Datensatzes

Das IQWiG beurteilt das GSG-MPN-Register als prinzipiell geeignet für eine AbD zu Fedratinib, fordert jedoch die Erweiterung des Datensatzes in mehreren Bereichen. Aus Sicht von BMS wäre das Beseitigen der Limitationen mit einem enormen, nicht verhältnismäßigen Aufwand an Zeit und Ressourcen verbunden.

Maßnahmen zur Sicherstellung der Datenqualität

Derzeit wird die Richtigkeit der Daten im GSG-MPN-Register insbesondere durch Standardisierung der Erhebung, Schulung der in den Zentren verantwortlichen Personen, Plausibilitätsprüfungen sowie IT-gestützte Prüfungen gewährleistet. Das IQWiG fordert eine Ergänzung dieser Maßnahmen durch eine externe Prüfung in Form der Source Data Verification anhand einer Stichprobe von 5 % oder 10 % der Datensätze (6). Die Registerbetreibenden geben an, dies nur unter Erhöhung des personellen Aufwands gewährleisten zu können. Die Prüfung vor oder während der AbD wäre somit mit einem erheblichen Aufwand verbunden. Unklar ist auch, ob eine solche Prüfung in allen Zentren durchgeführt werden kann und ob die Umsetzung dieses zusätzlichen Aufwandes auch in Zentren gewährleistet werden kann, die nur vereinzelt Patient:innen mit Myelofibrose behandeln.

Erweiterung der Einschlussquote der rekrutierenden Zentren und Dauer der AbD

Um eine Überlegenheit von Fedratinib gegenüber Ruxolitinib durch den Nachweis einer geringeren Rate schwerwiegender Infektionen zu demonstrieren und unter der Prämisse, dass die AbD in einem angemessenen Zeitraum durchgeführt werden sollte, sieht das IQWiG eine deutliche Erweiterung der Einschlussquote in das Register als obligatorisch an. Dafür sind laut IQWiG nicht nur mehr Patient:innen in den teilnehmenden Zentren, sondern auch die Erweiterung der rekrutierenden Zentren notwendig (6). Dies stellt ebenfalls einen erheblichen zusätzlichen Aufwand dar.

AbbVie

Angesichts der notwendigen Anpassungen erscheint es nicht zielführend, zum jetzigen Zeitpunkt das Protokoll und den statistischen Analyseplan vom Hersteller erstellen zu lassen, ohne mit dem Register abzuklären, welche Anpassungen umgesetzt werden können und wie lange dies dauert. Die geforderten Anpassungen scheinen das aktuell bestehende Register stark zu verändern. In diesem Zusammenhang sollten auch die praktischen Fragen (z.B. "Wer koordiniert die praktische Umsetzung?" und "Was sind die Auswirkungen auf den regulären Registrierungsbetrieb?") geklärt werden.

Weitere, internationale Register können in die AbD integriert werden, sofern die erhobenen Daten in Umfang und Qualität den festgelegten Anforderungen entsprechen. Eine gemeinsame Auswertung in Form einer Metaanalyse sei möglich. Angesichts der beschriebenen Änderungsanforderungen an das GSG-MPN-Register bleibt es unklar, ob bestehende, internationale Register die Anforderungen bereits vollumfänglich erfüllen oder bereit sind, die notwendigen Änderungen umzusetzen. Die Frage, wie mit Daten aus internationalen Registern im Rahmen der Nutzenbewertung umgegangen wird, wenn beispielsweise wenige, wichtige Confounder nicht erfasst werden, sollten ebenfalls vorab geklärt werden.

Incyte

Ob eine Ausweitung des bestehenden GSG-MPN-Registers hinsichtlich der notwendigen zusätzlichen Datenpunkte machbar und finanzierbar ist bzw. innerhalb welchen Zeitraums das Register dementsprechend ausgebaut werden könnte, ist für die Incyte Biosciences GmbH

nicht zu beurteilen, stellt aber einen nicht zu vernachlässigenden Aspekt in der Gesamtbewertung dieses Vorhabens dar. Selbiges gilt für den notwendigen Einschluss weiterer Zentren in das Register, um die nötige Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten innerhalb eines sinnhaften Rekrutierungszeitraums gewährleisten zu können.

Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses

Im vorliegenden Fall sind für die Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung Anpassungen des GSG-MPN-Registers erforderlich. Sofern daher eine vergleichende Registerstudie für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nicht umsetzbar ist, wird alternativ eine vergleichende Studie unter Nutzung einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzende Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) gefordert.

ADT

Wir bedauern, dass „auf eine Anfrage an den Verbund der Klinischen Krebsregister Deutschland aufgrund ihres derzeitigen Entwicklungsstandes verzichtet wurde“ (Rapid Report, IQWiG-Bericht Nr. 1384, S.12). Die ADT schlägt vor, dass die mit hohen Kosten etablierten Klinischen Krebsregister hier und in weiteren Verfahren der Nutzenbewertung von Tumorthérapien frühzeitig zu beteiligen sind und eine Verwertung der Daten für die jeweilige Fragestellung immer geprüft wird.

Wie der Konzeptentwurf des IQWiG feststellt, sind die Klinischen Krebsregister nach § 65c SGB V derzeit nicht für eine AbD zu Fedratinib als Primärdatenquelle geeignet (Rapid Report, IQWiG-Bericht Nr. 1384, S. ix). Begründet wird dies analog zum Konzeptentwurf der AbD für Brexucabtagene Autoleucel (Rapid Report, IQWiG-Bericht Nr. 1323) durch die Registrierung des nicht MPN-spezifischen, gesetzlich festgelegten Basis-Datensatzes, sowie aufgrund der länderspezifisch unterschiedlichen Melde- und Erhebungszeitpunkte. Dem stimmt die ADT nicht vollumfänglich zu. Melde- und Erhebungszeitpunkte sind bis auf die vollständige Erfassung der Nachsorge in den Landeskrebsregistern nahezu identisch und werden durch die Initiative der Plattform § 65c und den registerübergreifenden Datenaustausch auch ständig weiter harmonisiert.

[...]

Aus unserer Sicht ist die Nutzung der Daten Klinischer Krebsregister damit derzeit zumindest als Ergänzung gewinnbringend möglich. Durch eine enge Kooperation des Register der German Study Group for Myeloproliferative Neoplasms (GSG-MPN) mit den jeweils zuständigen Landeskrebsregistern sind Synergieeffekte für beide Seiten denkbar, die in ihrer Gesamtheit eine wichtige Ergänzung der Datenquellen zur AbD darstellen. Perspektivisch gehen wir davon aus, dass durch das Gesetz zur Zusammenführung der Krebsregisterdaten mit Etablierung der sog. „Stufe 2“, also einer anlassbezogenen Datenzusammenführung, eine Einbeziehung der Klinischen Krebsregister in die Nutzenbewertung nach §c 35a Absatz 3b SGB V mittelfristig erleichtert wird.

Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses

Wie im Konzept des IQWiG erläutert, eignen sich die klinischen Krebsregister in der derzeitigen Form nicht als primäre Datenquelle, welche innerhalb eines für die Umsetzung der vorliegenden Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen angemessenen Zeitraums an die Anforderungen des G-BA angepasst werden könnte. Der gesetzlich festgelegte Datensatz wird als nicht umfassend genug erachtet. Zudem

sind derzeit aufgrund länderspezifischer Vorgaben keine einheitlichen Melde- und Erhebungszeitpunkte gegeben.

Incyte

Des Weiteren wird im vorliegenden Konzept nicht diskutiert, wie mit Patientinnen und Patienten umgegangen werden soll, die bereits Fedratinib erhalten und noch nicht im diskutierten Register aufgenommen wurden.

Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses

Gemäß dem IQWiG-Konzept sollte eine endpunktspezifische Einbindung retrospektiver, aus dem GSG-MPN-Register stammender Daten geprüft werden. Eine wesentliche Voraussetzung für eine Einbindung dieser Daten ist jedoch, dass der konkret angewendete JAK-Inhibitor (Fedratinib oder Ruxolitinib) nachdokumentiert werden kann. Zudem muss für diese Daten eine möglicherweise notwendige Erweiterung um relevante Confounder, die durch die systematische Literaturrecherche identifiziert wurden, geprüft werden und eine Source Data Verification in angemessenem Umfang gewährleistet sein.

2.4.4 Einwände zu Dauer und dem Umfang der Datenerhebung

BMS

Das IQWiG geht in der Fallzahlaberschätzung zum Teil von sehr günstigen Annahmen aus, unter anderem bezüglich der zu erwartenden Ereignisraten mit Fedratinib im Endpunkt SUE in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, dem einzigen Endpunkt, in dem es für das IQWiG zumindest denkbar erscheint, einen zusatznutzenrelevanten (quantifizierbaren) Vorteil von Fedratinib in einer Abd demonstrieren zu können. Die zugrunde gelegten Werte für die Anzahl der Patient:innen sind unsicher, eine 1:1-Verteilung der Gruppen kann nicht vorausgesetzt werden, und auch Confounder wären zu berücksichtigen. Die tatsächlich benötigte Fallzahl dürfte somit erheblich höher liegen als vom IQWiG abgeschätzt. Das bedeutet, dass selbst mit einer Vollerhebung aller Patient:innen in der interessierenden Population in einem für eine Abd angemessenen Zeitraum eine ausreichende Fallzahl unmöglich erreicht werden kann.

Die Dauer der Erhebung legt das IQWiG anhand zweier Kriterien fest. Zum einen ist ein Erhebungszeitraum von mindestens 3 Jahren notwendig, um bewertbare Ergebnisse in relevanten Endpunkten beobachten zu können. Als weiteren Aspekt zu berücksichtigen gilt es, dass innerhalb des für die Abd veranschlagten Erhebungszeitraums ausreichend Patient:innen rekrutiert werden müssen, um die für die Abd notwendige Fallzahl einschließen zu können. Das IQWiG geht in seiner Fallzahl-abschätzung von einer Registerabdeckung von 100 % (Szenario 1) oder 50 % (Szenario 2) aus, wobei das GSG-MPN angibt, momentan ca. 20 % der JAK-Inhibitor-naiven Myelofibrose-Patient:innen in Deutschland abzudecken (6). BMS ist der Ansicht, dass in einem für die Abd angemessenen Zeitraum nicht ausreichend Patient:innen rekrutiert werden können; dies wird unten (4.2 Anzahl Patient:innen pro Jahr) weiter ausgeführt.

AbbVie

Unter der Annahme, dass nicht alle diese Patient*innen für eine Therapie mit Ruxolitinib geeignet sind, geht AbbVie nicht davon aus, dass eine jährliche Zahl von 1600 Patient*innen in die Abd eingeschlossen werden kann. Es ist insgesamt davon auszugehen, dass ein

Rekrutierungszeitraum von 3 Jahren nicht ausreichen wird, um die erforderliche Patient*innenzahlen zu erreichen.

Um eine Dokumentation von 800 bis 1600 MF Patient*innen pro Jahr zu erreichen müssen mindestens 50% aller MF Patient*innen im Anwendungsgebiet in die AbD eingeschlossen werden. Bei der Behandlung von MF Patient*innen mit Ruxolitinib handelt es sich um eine symptomatische Therapie (8, 15), welche vor allem in hämatologischen Niederlassungen erfolgt. Daher erfordert eine Erhebung von 50% des Patientenkollektives, dass die Mehrzahl der onkologischen Facharztpraxen und Kliniken in Deutschland an der Datenerhebung beteiligt wird. Das stellt eine sehr große operative Herausforderung dar. Alternativ ist eine entsprechende Rekrutierung nur mit Hilfe einer Beschränkung der Versorgungsbefugnis zu erreichen. Dabei ist jedoch zu beachten, dass es sich bei Fedratinib und Ruxolitinib um Dauertherapien handelt, die täglich eingenommen werden und deren Therapie ein regelmäßiges (mindestens 3 monatliches) fachärztliches Monitoring erfordert. Die Beschränkung der Versorgungsbefugnis für Fedratinib auf ausgewählte Zentren würde vor allem für Patient*innen mit eingeschränkter Mobilität oder aus strukturschwachen Regionen, den Zugang zu dieser zugelassenen Therapieoption unverhältnismäßig erschweren.

Aussagen zum Nutzen oder Schaden einer Intervention sind nach den formalen Anforderungen an die AbD erst ab einer bestimmten Effektstärke mit Konfidenzintervallschwellen deutlich unterhalb des „dramatischen Effekts“ (relatives Risiko von 5 bis 10) möglich. Es ist unklar, ob sich für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei einer nicht auszuschließenden geringeren Rekrutierungsrate Wirksamkeitsunterschiede zwischen Ruxolitinib und Fedratinib feststellen lassen. Die vorgelegte Berechnung der statistischen Power ist kritisch zu hinterfragen. Ein Vergleich der Ergebnisraten aus der Powerberechnung (etwa die berechneten 2,6% bei Betrachtung von 50% der Patienten) mit der Ereignisrate in der JAKARTA-Studie von 3,2% und der Aussage, dass sich beide in etwa entsprechen würden, ist nicht zielführend. Interessanter wäre hier, wie hoch die statistische Power wäre, wenn man eine Ereignisrate von 3,2 (oder – wie in Power- und Fallzahlberechnungen üblich – sogar einen leicht konservativeren Wert) bei Betrachtung von 50% der Patienten annimmt. Konservative Annahmen sind insbesondere dann geboten, wenn die Parameter der Fallzahlplanung sehr sensitiv sind, wie das im Falle kleiner Ergebnisraten der Fall ist, oder wenn Annahmen aus einem anderen Setting (hier klinische Studie versus Register) übertragen werden sollen. Aus einer neuen und realistischeren Powerberechnung ließe sich realitätsnäher schlussfolgern, ob auch bei Betrachtung von 2400 Patienten das Ziel der Untersuchung erreicht werden kann und daher sinnvoll ist.

Aufgrund fehlender Langzeitdaten zur Wirksamkeit von Fedratinib besteht zudem eine hohe Unsicherheit, ob Unterschiede in der Mortalität oder Morbidität im Zielzeitraum von 3 Jahren bewertet werden können. Auch ein Vergleich der Häufigkeit von Ereignissen zur Symptomreduktion (Total Symptom Score [TSS]) in den Studien JAKARTA (Fedratinib) und COMFORT (Ruxolitinib) (12, 16) lässt ausreichend große Effekte für einen nicht-randomisierten Vergleich unwahrscheinlich erscheinen.

GSG-MPN

Die von Ihnen skizzierten Szenarien bezüglich der Fallzahlen sollten nochmal gemeinsam überdacht werden. Selbst mit der Annahme einer höheren Inzidenz und weiter steigenden Prävalenz der Erkrankung erscheint uns die jährliche Rekrutierung von 1.600 Patienten mit Myelofibrose und gleichzeitig bestehender Indikation für eine Therapie mit einem JAK-Inhibitor zu hoch gegriffen, da bei weitem nicht jeder Patient unmittelbar einer Behandlungsbedürftigkeit unterliegt. Zudem wird es auch weiterhin viele, insbesondere ältere, Patienten geben, die mit Hydroxycarbamid behandelt werden. Zudem wird gemäß aktueller Leitlinien ein weiterer Teil der therapiebedürftigen Patienten bei vorhandenem

Spender einer allogenen Stammzelltransplantation (SZT) zugeführt werden (siehe auch Mead A. et al.; Ther Adv Hematol, 2022). Selbst wenn für diese letztgenannten Patienten ein JAK-Inhibitor häufig im Rahmen des sogenannten „bridgings“ vor SZT überbrückend eingesetzt wird und selbst wenn dafür seitens des Behandlers die Substanz Fedratinib verwendet würde, so reicht die Behandlungsdauer in den meisten Fällen sicherlich nicht aus, um hier zu einem für die Fragestellungen der AbD validen Vergleich im Sinne der definierten Endpunkte zu kommen. Anhand der oben geschilderten Inzidenzen und Therapie-Indikationen erscheint auch die rein prospektive Rekrutierung von 800 Myelofibrosepatienten mit Indikation zur Therapie mit JAKInhibitoren schwierig; hier wäre es sicherlich sinnvoll, auch Patienten einschließen zu können, bei denen die Therapie z.B. innerhalb des letzten Jahres begonnen wurde.

Incyte

Das IQWiG führt mit Referenz des Betreibers des GSG-MPN Registers auf Seite 14 des Rapid Reports aus, dass derzeit jährlich ca. 160 der geschätzten 800 neu erkrankten Myelofibrose Patientinnen und Patienten in das GSG-MPN-Register eingeschlossen werden. Des Weiteren wird auf Seite 20 davon ausgegangen, dass gemäß G-BA Beschluss zu Fedratinib im vorliegenden Anwendungsgebiet die jährliche Patientenzahl bei ca. möglichen 2.000 Patientinnen und Patienten im zu bewertenden Anwendungsgebiet und einem Anteil von ca. 20% von Patientinnen und Patienten liegt, die für eine Ruxolitinib Therapie nicht in Frage kommen. Hieraus ergibt sich eine jährliche Patientenzahl von 1.600 Patientinnen und Patienten.

Das auf Seite 21 beschriebene Szenario 2 rechnet mit einer Erfassung von lediglich 50% aller Neuerkrankten in Deutschland (entsprechend 2.400 Patientinnen und Patienten), woraus sich ein jährlicher Einschluss von 800 Patientinnen und Patienten über einen Rekrutierungszeitraum von 3 Jahren errechnen lässt.

Diese Berechnung beruht auf der Annahme, dass sich sowohl eine deutliche Erweiterung der Einschlussquote pro Zentrum als auch eine deutliche Erweiterung der Zahl der rekrutierenden Zentren erreichen lässt.

Rein rechnerisch müsste die Zahl der pro Jahr in das GSG-MPN-Register eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im Vergleich zum Status Quo also verfünffacht werden. Aus Sicht der Incyte Biosciences GmbH scheint es unwahrscheinlich, diese Verfünffachung zu erreichen. Legt man die vom Betreiber genannte Anzahl neu erkrankter Patienten zugrunde, so entspräche dies einer Einschlussquote von 100 % pro Jahr.

Nach Einschätzung der Incyte Biosciences GmbH würde bereits eine Verdopplung der Zahl der in das Register eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine deutliche Anstrengung erfordern und wäre vermutlich auch nicht unmittelbar ab dem ersten Jahr nach Erweiterung des Registers zu erreichen. Es ist davon auszugehen, dass grundsätzlich mit einem deutlich langsameren Anstieg der Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu rechnen wäre als im Rapid Report angenommen.

Angesichts der angestrebten Vervielfachung des Patienteneinschlusses sehen wir einen Rekrutierungszeitraum von 3 Jahren als unrealistisch an. Das vorliegende Konzept adressiert nicht, wie mit möglichen Verzögerungen im Patienteneinschluss umzugehen ist.

Des Weiteren geht die Incyte Biosciences GmbH davon aus, dass angesichts der unterschiedlich langen Verfügbarkeit der Wirkstoffe Fedratinib und Ruxolitinib im zur Diskussion stehenden Anwendungsgebiet die tatsächlichen Versorgungsanteile unterschiedlich hoch sind. In einem All-Comer Register wie dem GSG-MPN-Register ist davon

auszugehen, dass sich diese Unterschiede in den Versorgungsanteilen in einer dementsprechenden Ungleichverteilung der in das Register eingeschlossenen Zahl von Fedratinib vs. Ruxolitinib Patientinnen und Patienten widerspiegeln könnte. Dementsprechend wären im Ergebnis deutliche Unterschiede in der Größe der Studienarme zu Ungunsten von Fedratinib zu erwarten. Die statistische Power der darauf basierenden Auswertung wäre dementsprechend unterschiedlich groß, was die Aussagekraft des Vergleichs zusätzlich einschränken würde. Dies wird in der vorgestellten Fallzahlplanung aus Sicht von Incyte Biosciences GmbH unzureichend berücksichtigt.

Neben den unterschiedlichen Versorgungsanteilen der beiden Wirkstoffe geht die Incyte Biosciences GmbH zudem davon aus, dass Myelofibrose Patientinnen und Patienten, die mit Fedratinib bzw. mit Ruxolitinib behandelt werden ohne vorab definierte Einschlusskriterien an unterschiedlichen Schweregraden der Grunderkrankung bzw. einem unterschiedlichen Fortschreiten der Erkrankung leiden könnten. Eine mangelnde Homogenität hinsichtlich Schweregrad und/oder Krankheitsprogression der jeweils eingeschlossenen Populationen würde ein Verzerrungspotential mit sich bringen, das Zweifel an der Robustheit der zu erwartenden Daten mit sich brächte und somit die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken würde. Da die Adjustierung für Confounder nur allgemein beschrieben wird, kann diese zum jetzigen Zeitpunkt nicht weiter kommentiert werden.

Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses

Die Dauer und der Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung ergeben sich aus der geschätzten geeigneten patientenbezogenen Beobachtungsdauer und der geschätzten benötigten Patientenzahl (Fallzahl).

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz kann angenommen werden, dass die Wirksamkeit von Ruxolitinib bezüglich der Symptomreduktion nach etwa drei Jahren bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten nachlässt.

Für die Erhebung der anwendungsbegleitenden Daten sollte ab Ende der Rekrutierung die Beobachtungsdauer weitere 24 Monate betragen. Der G-BA berücksichtigt dabei, dass bis zum Ende der Rekrutierung die früh in die AbD eingeschlossenen Personen bereits über einen längeren Zeitraum beobachtet wurden und durch die zusätzlich 24-monatige Beobachtungsdauer für die gesamte Studienpopulation eine mediane Beobachtungsdauer von 36 Monaten erreicht wird, welche eine sachgerechte Beurteilung der vergleichenden Daten ermöglicht.

Als Annäherung an die geeignete Fallzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung ergeben sich im Ergebnis einer orientierenden Fallzahlschätzung auf Basis der Endpunkte Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der System Organ Class (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie schwerwiegende UE in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf Basis unterschiedlicher Annahmen Fallzahlen von 1 200 bzw. 2 400 Patientinnen und Patienten. Hierbei handelt es sich um Beispielrechnungen anhand von geschätzten oder theoretisch festgesetzten Effektannahmen, welche zeigen sollen, dass die anwendungsbegleitende Datenerhebung prinzipiell aussagekräftige Evidenz generieren kann. Die exemplarisch dargelegten Fallzahlen liegen dabei in einer Größenordnung, bei der davon ausgegangen werden kann, dass eine anwendungsbegleitende Datenerhebung für die vorliegende Fragestellung prinzipiell realisierbar ist. Die finale Fallzahlplanung ist Bestandteil der Erstellung des statistischen Analyseplans und des Studienprotokolls durch den pharmazeutischen Unternehmer.

2.4.5 Einwände zur Auswertung der Datenerhebung

-

D. Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V kann der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bei den folgenden Arzneimitteln vom pharmazeutischen Unternehmer innerhalb einer angemessenen Frist die Vorlage anwendungsbegleitender Datenerhebungen und Auswertungen zum Zweck der Nutzenbewertung fordern:

1. bei Arzneimitteln, deren Inverkehrbringen nach dem Verfahren des Artikels 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1), die zuletzt durch die Verordnung 162 Verfahrensordnung Stand: 16. Dezember 2020 (EU) 2019/5 (ABl. L 4 vom 7.1.2019, S. 24) geändert worden ist, genehmigt wurde oder für die nach Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eine Zulassung erteilt wurde, sowie
2. bei Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung Nr. 141/2000 zugelassen sind.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Fedratinib wurde am 8. Februar 2021 als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 für die Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose von der europäischen Kommission (EC) zugelassen.

Die erstmalige Listung in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V erfolgte am 15. März 2021.

Auf Basis der für die Zulassung berücksichtigten laufenden oder abgeschlossenen Studien zu Fedratinib hat der G-BA insbesondere für die nachfolgend genannten und für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkte Evidenzlücken identifiziert, die die Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGBV für den Wirkstoff Fedratinib begründen:

- Daten zur Beurteilung des langfristigen (Zusatz-)Nutzens und Schadens einer Behandlung mit Fedratinib in Personen, für die Ruxolitinib eine patientenindividuell geeignete Vergleichstherapie darstellt.
- Vergleichende Daten einer Behandlung mit Fedratinib gegenüber Ruxolitinib für Personen, für die Ruxolitinib eine patientenindividuell geeignete Vergleichstherapie darstellt.

Die Zulassung von Fedratinib für die relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind, basiert auf

den Daten der randomisierten, doppelblinden Phase III-Studie EFC12153 (JAKARTA), in der Fedratinib gegenüber Placebo verglichen wird. In der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde festgestellt, dass die Studie JAKARTA mit deutlichen Unsicherheiten und Limitationen behaftet ist. Eine relevante Unsicherheit bestand insbesondere dahingehend, dass die Studie aufgrund von Verdachtsfällen von Wernicke-Enzephalopathien vorzeitig abgebrochen werden musste. Dies führt insgesamt zu einer verkürzten Beobachtungszeit. Aussagekräftige Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben lagen aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs nicht vor. Eine weitere Unsicherheit zu der von 2012 bis 2014 durchgeführten Studie war dadurch bedingt, dass der in der Studie eingesetzte Komparator gemäß den Aussagen klinischer Experten nicht den aktuellen deutschen Versorgungsstandard abbildet. Das Ausmaß der beschriebenen Limitationen und Unsicherheiten der vorliegenden Studienergebnisse wurde in der Gesamtbetrachtung als derart bedeutsam eingeschätzt, dass es trotz des bedeutsamen Vorteils in der Morbidität eine Quantifizierung des Zusatznutzens insgesamt nicht erlaubte.

Auf Basis der zulassungsbegründenden Daten und der vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V war demnach eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht möglich. Weitere vergleichende Daten zu patientenrelevanten Endpunkten für die Behandlung mit Fedratinib gegenüber bestehenden Therapiealternativen sind für die Patientenpopulation, welche nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt ist, nicht verfügbar bzw. zu erwarten.

Da im vorliegenden Anwendungsgebiet Ruxolitinib als weiterer JAK-Inhibitor zugelassen ist und eine patientenindividuell geeignete Vergleichstherapie darstellt, umfasst die Fragestellung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung unter Berücksichtigung der beschriebenen Evidenzlücken die Beurteilung des (langfristigen) Nutzens- und Schadensprofils von Fedratinib gegenüber Ruxolitinib.

Mit Beschluss vom 21. Oktober 2021 hat der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b Satz 1 SGB V zu dem Wirkstoff Fedratinib eingeleitet.

Zur Vorbereitung des Beschlusses über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen wurde ein Konzept erstellt. Das Konzept enthält insbesondere Anforderungen an

1. die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
2. die Fragestellung (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
3. die Methodik der Datenerhebung,
4. die Auswertungen nach § 50 Absatz 2 und 3 der Verfo durch den pharmazeutischen Unternehmer.

Der G-BA entscheidet, ob er das Konzept selbst erstellt oder hiermit das IQWiG beauftragt. Im vorliegenden Fall hat der G-BA das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung des Konzepts beauftragt. Die sachverständigen Stellen nach § 35a Absatz 3b Sätze 7 und 8 SGB V wurden an der Konzepterstellung schriftlich

beteiligt. Die Beteiligung erfolgte in der Weise, dass den sachverständigen Stellen schriftlich Gelegenheit gegeben wurde, sich zu den Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen gemäß dem erstellten Konzept zu äußern. Es wurde darüber hinaus ein Fachaustausch durchgeführt.

Bei der Erstellung des Konzeptes wurden laufende und geplante Datenerhebungen berücksichtigt, insbesondere solche, die sich aus Auflagen oder sonstigen Nebenbestimmungen der Zulassungs- oder Genehmigungsbehörden ergeben. Für die Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung liegen jedoch keine geeigneten laufenden oder geplanten Studien vor.

Von der oben genannten Fragestellung ausgehend hat der G-BA auf der Grundlage des Konzeptes des IQWiG sowie der Beteiligung der sachverständigen Stellen an dem Konzept mit dem vorliegenden Beschluss über die Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen, sowie über die Vorgaben zur Überprüfung der Verpflichtung zur Durchführung und über die Frist für die Vorlage von Auswertungen beschlossen.

2.1 Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen

2.1.1 Fragestellung gemäß PICO-Schema

Patientenpopulation

Die Zulassung des Wirkstoffes Fedratinib bezieht sich auf die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder von Symptomen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera- Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden. Für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder von Symptomen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera- Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose ist auch der Tyrosin-Kinase-Inhibitor Ruxolitinib zugelassen. Für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V soll der pharmazeutische Unternehmer vergleichende Daten für die Patientenpopulation, welche nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt ist und für die Ruxolitinib die patientenindividuell geeignete Vergleichstherapie darstellt, erheben und auswerten. Die Eignung für Ruxolitinib sollte dabei insbesondere unter Berücksichtigung der Symptomatik, der Thrombozytenzahl und des Risikoprofils evaluiert werden.

Für nicht-vorbehandelte Patientinnen und Patienten, für welche Ruxolitinib nicht die patientenindividuell geeignete Vergleichstherapie darstellt, lagen in der Nutzenbewertung zu Fedratinib Daten aus der Studie JAKARTA gegenüber Placebo vor. In Bezug auf die Patientinnen und Patienten, welche bereits mit Ruxolitinib behandelt wurden, werden Daten aus der derzeit noch laufenden klinischen Studie FREEDOM2 erwartet. Vor dem Hintergrund dieser zu erwartenden Daten wurde der Beschluss über die Nutzenbewertung von Fedratinib für die Gruppe der vorbehandelten Patientinnen und Patienten (Patientengruppe b)) befristet.

Intervention

Entsprechend der vorliegenden Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V umfasst die Intervention den Wirkstoff Fedratinib. Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation zu Fedratinib (Inrebic®) sind zu berücksichtigen.

Comparator / Vergleichstherapie

Es wurden folgende Kriterien herangezogen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

zu 1. Neben Fedratinib ist Ruxolitinib zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder von Symptomen bei erwachsenen Personen mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose zugelassen.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet die allogene Stammzelltransplantation, Milzbestrahlung und Splenektomie in Betracht.

zu 3. Im genannten Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- Fedratinib: Beschluss vom 2. September 2021
- Ruxolitinib: Beschluss vom 6. November 2014

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es lag eine schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) vor.

Gemäß der vorliegenden Evidenz stellt die allogene Stammzelltransplantation die zurzeit einzig verfügbare Therapie mit kurativer Zielsetzung zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Primärer Myelofibrose (PMF), Post-Polycytämia-Vera-Myelofibrose (PPV-MF) oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose (PET-

MF) dar. Diese kommt allerdings, unter anderem aufgrund der therapieassoziierten Risiken, nur für ausgewählte Personen infrage. Für die vorliegenden Therapiesituationen wurde davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.

Für symptomatische Patientinnen und Patienten mit primärer oder sekundärer Myelofibrose steht zusätzlich zu Fedratinib der Tyrosin-Kinase-Inhibitor Ruxolitinib als erster für die vorliegende Indikation zugelassener Wirkstoff zur Verfügung. In den vorliegenden Leitlinien wird für zuvor unbehandelte symptomatische Patientinnen und Patienten mit sowohl niedrigerem Risiko als auch mit höherem Risiko auf eine Therapie mit Ruxolitinib oder Fedratinib verwiesen. Auch in der schriftlichen Äußerung der DGHO wird bei Patientinnen und Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen auf eine Therapie mit Ruxolitinib oder Fedratinib abgestellt.

Da sich die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen auf Fedratinib als Intervention bezieht, kann Fedratinib keine geeignete Vergleichstherapie darstellen.

Mit Beschluss des G-BA vom 6. November 2014 wurde in der Nutzenbewertung für Ruxolitinib gegenüber Best-Supportive Care ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Ruxolitinib und Fedratinib sind nicht primär bei Vorliegen einer Thrombozytopenie angezeigt. Diesbezüglich sollten Ruxolitinib und Fedratinib laut Fachinformation und den Therapieempfehlungen in Leitlinien erst ab einer Thrombozytenzahl von $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ angewendet werden.

Neben Ruxolitinib werden in Leitlinien verschiedene Behandlungsoptionen zur Besserung der Symptomatik angeführt, die vorliegend dem Therapiekonzept einer Best-Supportive-Care zugeordnet werden. Grundsätzlich wird hierbei in den Leitlinien insbesondere nach der jeweilig vorliegenden Symptomatik und nach dem Risikoprofil differenziert. In Abhängigkeit dessen stellt neben Ruxolitinib auch Best-Supportive-Care eine Behandlungsoption für manche Patientinnen und Patienten dar.

Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Im Rahmen einer Best-Supportive-Care im vorliegenden Anwendungsgebiet können auf Basis der in Leitlinien zur Besserung der Symptomatik angeführten Behandlungsoptionen folgende Wirkstoffe in Betracht kommen: Corticosteroide, Erythropoetin, Hydroxycarbamid, Interferone (Interferon alfa-2b, peg-Interferon alfa-2a, peg-Interferon alfa-2b), Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid. Diese Wirkstoffe sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und von den Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung angewendeten medikamentösen Therapien.

Neben den Arzneimitteltherapien kann auch die Milzbestrahlung (als eine nicht-medikamentöse Behandlung) eine weitere Behandlungsoption im Rahmen einer Best-Supportive-Care sein. Eine Splenektomie wird dagegen nicht als eine

Behandlungsoption im Rahmen einer Best-Supportive-Care angesehen, insbesondere aufgrund der therapiebedingten Mortalität und Morbidität.

In der vorliegenden Fragestellung werden ausschließlich die Patientinnen und Patienten betrachtet, für welche Ruxolitinib die patientenindividuell geeignete Vergleichstherapie darstellt, weswegen Best-Supportive-Care als Komparator nicht relevant ist.

Outcome

Für die vorliegend geforderte Patientenpopulation sollen vergleichende Daten zu folgenden Endpunktkategorien für die anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V erhoben werden: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist insbesondere die Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität von hoher Relevanz für die Patientinnen und Patienten. Vor diesem Hintergrund ist die Erhebung der Symptomatik und der Lebensqualität in der Registerstudie von hoher Bedeutung für den Vergleich von Fedratinib gegenüber Ruxolitinib.

Im GSG-MPN-Register wird bislang die Symptomatik mittels MPN-SAF-Fragebogen erhoben. In Bezug auf den MPN-SAF-Fragebogen bestehen bei der im Register verwendeten Version Unsicherheiten hinsichtlich der Validität. Es existieren weitere Messinstrumente wie der MFSAF, welche zur Erhebung der Symptomatik im vorliegenden Anwendungsgebiet geeignet sind und im Rahmen einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung herangezogen werden könnten. Fatigue stellt häufig ein besonders belastendes Symptom in der vorliegenden Indikation dar. Sofern wie im MPN-SAF die Fatigue nur mit einem Item erhoben wird, sollte erwogen werden, die Fatigue mit einem weiteren spezifischen Instrument (z.B. FACIT-Fatigue) zu erheben. Weiterhin sollte die gesundheitsbezogene Lebensqualität, welche bislang im Register anhand einer einzelnen Frage ermittelt wird, mit einem validierten Fragebogen erhoben werden (z.B. FACT-G, EORTC QLQ-C30).

Im Beteiligungsverfahren wurde darauf hingewiesen, dass das Milzansprechen ebenfalls als relevanter Endpunkt in der Registerstudie zu erheben ist. Der G-BA erachtet das Milzansprechen in Zusammenhang mit einer Verbesserung der Symptomatik als patientenrelevant. Dies ist jedoch ein Endpunkt der vornehmlich in interventionellen klinischen Studien erhoben wird und für eine valide Dateninterpretation die Erfassung des Milzvolumens über bildgebende Verfahren wie MRT bzw. CT erfordert. Im Rahmen der klinischen Versorgungspraxis wird das Milzvolumen überwiegend über Palpation oder ggf. über eine Ultraschalluntersuchung ermittelt. Daher kann aus Sicht des G-BA das Milzansprechen im Rahmen einer nicht-interventionellen anwendungsbegleitenden Datenerhebung nicht valide erfasst werden.

Zusätzlich zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird auch die Erhebung des Gesamtüberlebens als essentiell erachtet, da die individuelle Symptomatik der Personen einen Einfluss auf die Lebenserwartung haben kann.

Bezüglich der Nebenwirkungen sollen die Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE), der schweren unerwünschten Ereignisse (UE) und der Abbrüche wegen UE

erhoben werden. Darüber hinaus sind im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung spezifische unerwünschte Ereignisse zu erfassen. Relevante spezifische UE im vorliegenden Anwendungsgebiet können beispielsweise das Auftreten von Infektionen als auch einer Thrombozytopenie oder Anämie sein. Seitens der Registerbetreiber wurde im Fachaustausch hervorgebracht, dass eine valide Erfassung von Nebenwirkungen im Register implementierbar ist.

2.1.2 Art und Methodik der Datenerhebung

Gemäß § 35a SGB V Abs. 3b kann der Gemeinsame Bundesausschuss für die anwendungsbegleitende Datenerhebung indikationsbezogene Datenerhebungen ohne Randomisierung fordern.

Als Datenquelle sollen für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung Indikationsregister genutzt werden, die den Anforderungen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung entsprechen und mindestens die im Beschluss genannten Qualitätskriterien erfüllen. Die genannten Mindestanforderungen an die Datenqualität basieren auf den im IQWiG Konzept genannten nationalen und internationalen Qualitätskriterien für Register, wobei der Fokus auf die für die vorliegende Forderung als insbesondere relevant erachteten Qualitätskriterien zur Standardisierung und Validität der Datenerhebung, sowie zur Stichprobengewinnung gelegt wurde.

Um die Eignung der erhobenen Daten zu gewährleisten, wird darüber hinaus die Nutzung eines Indikationsregisters gefordert, in der eine Behandlung der primären Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentiellen Thrombozythämie-Myelofibrose gemäß deutschem Versorgungsalltag erfolgt bzw. der Versorgung in Deutschland hinreichend ähnlich ist. Die bei der Nutzung von (Indikations-)Registern geforderte Gewährleistung einer in Deutschland hinreichend ähnlichen Versorgung soll die Einbindung von Daten aus weiteren europäischen Ländern ermöglichen, ohne die Datenqualität zu beeinträchtigen. Sofern relevante Unterschiede im Versorgungsstandard in einem anderen Land bestehen, sollten Registerdaten dieses Landes nicht für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen herangezogen werden.

Auf Basis der vorliegenden Informationen ist bislang keines der identifizierten Register ohne umfangreiche Anpassungen als primäre Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung geeignet. Prinzipiell kann das deutsche indikationsspezifische GSG-MPN (German Study Group MPN)-Register eine geeignete primäre Datenquelle darstellen. Die für die anwendungsbegleitende Datenerhebung erforderlichen Anpassungen beziehen sich entsprechend des IQWiG-Konzeptes¹ hierbei insbesondere auf folgende Aspekte:

- Abgrenzung von mit Fedratinib und Ruxolitinib behandelten Patientinnen und Patienten
- Deutliche Steigerung der Einschlussquote mit Annäherung an die Vollzähligkeit

¹IQWiG Rapid Report A21-142 – Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung- Fedratinib

- Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels validierter Fragebögen in kürzeren, standardisierten Intervallen
- Implementierung der Erhebung unerwünschter Ereignisse
- Systematische Identifikation relevanter Confounder und Erweiterung des Datensatzes um bislang nicht erfasste, relevante Confounder
- Ergänzung der Maßnahmen zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten (Einführung einer Source Data Verification anhand einer Stichprobe von z.B. 5 % oder 10 % der Datensätze)

Sofern die im vorliegenden Beschluss genannten Qualitätskriterien und Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung im GSG-MPN-Register umgesetzt werden können, ist das GSG-MPN-Register als Primär-Register zu nutzen. Bezüglich der Implementierung der Erhebung unerwünschter Ereignisse sowie patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird auf die Ausführungen unter Abschnitt 2.1.1. verwiesen.

Ein Vergleich von zwei Wirkstoffen ohne Randomisierung ist grundsätzlich potentiell hochverzerrt. Daher sollten zusätzlich potentiell verzerrende Faktoren wie die Verwendung von unterschiedlichen Datenquellen für die Vergleichsgruppe oder von Daten unterschiedlicher Qualität innerhalb einer Datenquelle vermieden werden.

Gemäß dem IQWIG-Konzept¹ sollte eine endpunktspezifische Einbindung retrospektiver, aus dem GSG-MPN-Register stammender Daten geprüft werden. Eine wesentliche Voraussetzung für eine Einbindung dieser Daten ist jedoch, dass der konkret angewendete JAK-Inhibitor (Fedratinib oder Ruxolitinib) nachdokumentiert werden kann. Zudem muss für diese Daten eine möglicherweise notwendige Erweiterung um relevante Confounder, die durch die systematische Literaturrecherche identifiziert wurden, geprüft werden und eine Source Data Verification in angemessenem Umfang gewährleistet sein.

Zusammenfassend wird für Fedratinib als Studiendesign ein nicht randomisierter, prospektiver Vergleich gegenüber Ruxolitinib gefordert. Dieser sollte vorzugsweise als vergleichende Registerstudie im GSG-MPN-Register durchgeführt werden. Zudem ist eine endpunktspezifische Einbindung retrospektiver Daten zu prüfen.

Wie zuvor beschrieben sind im vorliegenden Fall für die Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung Anpassungen des GSG-MPN-Registers erforderlich. Sofern daher eine vergleichende Registerstudie für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nicht umsetzbar ist, wird alternativ eine vergleichende Studie unter Nutzung einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzende Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) gefordert. Alle im Beschluss beschriebenen Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen sind bei Nutzung einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzende Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) gleichermaßen zu berücksichtigen, sofern nicht anders spezifiziert.

2.1.3 Dauer und Umfang der Datenerhebung

Die Dauer und der Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung ergeben sich aus der geschätzten geeigneten patientenbezogenen Beobachtungsdauer und der geschätzten benötigten Patientenzahl (Fallzahl).

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz kann angenommen werden, dass die Wirksamkeit von Ruxolitinib bezüglich der Symptomreduktion nach etwa drei Jahren bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten nachlässt.

Für die Erhebung der anwendungsbegleitenden Daten sollte ab Ende der Rekrutierung die Beobachtungsdauer weitere 24 Monate betragen. Der G-BA berücksichtigt dabei, dass bis zum Ende der Rekrutierung die früh in die AbD eingeschlossenen Personen bereits über einen längeren Zeitraum beobachtet wurden und durch die zusätzlich 24-monatige Beobachtungsdauer für die gesamte Studienpopulation eine mediane Beobachtungsdauer von 36 Monaten erreicht wird, welche eine sachgerechte Beurteilung der vergleichenden Daten ermöglicht.

Als Annäherung an die geeignete Fallzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung ergeben sich im Ergebnis einer orientierenden Fallzahlschätzung auf Basis der Endpunkte Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der System Organ Class (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie schwerwiegende UE in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf Basis unterschiedlicher Annahmen Fallzahlen von 1 200 bzw. 2 400 Patientinnen und Patienten. Hierbei handelt es sich um Beispielrechnungen anhand von geschätzten oder theoretisch festgesetzten Effektannahmen, welche zeigen sollen, dass die anwendungsbegleitende Datenerhebung prinzipiell aussagekräftige Evidenz generieren kann. Die exemplarisch dargelegten Fallzahlen liegen dabei in einer Größenordnung, bei der davon ausgegangen werden kann, dass eine anwendungsbegleitende Datenerhebung für die vorliegende Fragestellung prinzipiell realisierbar ist. Die finale Fallzahlplanung ist Bestandteil der Erstellung des statistischen Analyseplans und des Studienprotokolls durch den pharmazeutischen Unternehmer.

Bei den Endpunkten schwere sowie schwerwiegende UE in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen handelt es sich um patientenrelevante Endpunkte, welche jedoch im Rahmen der Nutzenbewertung nicht für sich alleinstehend betrachtet werden. Entsprechend des im Beschluss unter Abschnitt 1.1 aufgeführten PICO-Schemas sind im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung auch weitere patientenrelevante Endpunkte inklusive der Gesamtraten an schwerwiegenden und schweren UE zu erheben und in die Betrachtung einzubeziehen.

2.1.4 Auswertungen der Datenerhebung zum Zweck der Nutzenbewertung

Die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung hat der Planung der Auswertung von vergleichenden Studien mit Randomisierung zu entsprechen. Die im Beschluss genannten Angaben sind bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu berücksichtigen (siehe auch Abschnitt 2.1.5).

Die Auswertung von Daten aus unterschiedlichen Datenquellen, d.h. unterschiedlichen Registern, sollte für jede Datenquelle separat erfolgen. Eine zusätzliche gepoolte Analyse ist nach Überprüfung der Eignung von Daten aus unterschiedlichen Datenquellen möglich. Angaben zur Überprüfung der Eignung für eine gepoolte Analyse sollten im statistischen Analyseplan entsprechend vorab dargelegt werden.

Der pharmazeutische Unternehmer hat die im Beschluss genannten Auswertungen (Zwischenanalysen und finale Auswertung) entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan durchzuführen. Die Zwischenanalysen sind anhand des Modul 4 der Dossievorlage unter Bereitstellung der Volltexte und Studienunterlagen, die finalen Auswertungen sind in einem Dossier nach Maßgabe der Bestimmungen in § 9 Absatz 1 bis 7 VerFO des G-BA aufzubereiten. Als maßgebliche Zeitpunkte für die Durchführung der Zwischenanalysen gelten die im Beschluss unter Abschnitt 2.3 festgelegten Zeitpunkte und für die Übermittlung der finalen Auswertungen an den G-BA der im Beschluss unter Abschnitt 3 festgelegte Zeitpunkt.

Die orientierende Fallzahlschätzung ist aufgrund der geringen zur Verfügung stehenden Informationsbasis mit Unsicherheiten behaftet und stellt daher einen ersten Anhaltspunkt bezüglich der benötigten Größenordnung der Studienpopulation dar. Vor diesem Hintergrund erachtet der G-BA es als zielführend, dass vom pharmazeutischen Unternehmer eine Überprüfung im Studienverlauf vorgenommen wird, die ggf. zu einer Anpassung der Fallzahl führen kann. Diese kann zu diesem Zeitpunkt ggf. auch auf Basis anderer als der im vorliegenden Beschluss aufgeführten Endpunkte und unter Berücksichtigung einer verschobenen Hypothesengrenze in Anlehnung an das Vorgehen im Konzept des IQWiG¹ durchgeführt werden.

2.1.5 Anforderungen an die Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans

Der pharmazeutische Unternehmer hat vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen ein Studienprotokoll sowie einen statistischen Analyseplan zu erstellen. Diesbezüglich sind die im Beschluss beschriebenen Anforderungen an die darzulegenden Informationen zu berücksichtigen.

2.2 Vorgaben zur Überprüfung, ob der pharmazeutische Unternehmer seiner Verpflichtung zur Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nachgekommen ist

Unter Berücksichtigung des für die Entwurfserstellung benötigten Zeitrahmens soll der pharmazeutische Unternehmer die finalen Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan zur Abstimmung bis spätestens zum 3. April 2023 an den G-BA übermitteln.

Der G-BA nimmt unter Einbindung des IQWiG eine Prüfung des Studienprotokolls sowie des statistischen Analyseplans vor und übermittelt dem pharmazeutischen Unternehmer in der Regel innerhalb von 12 Wochen schriftlich das Ergebnis.

Um Rückfragen bei der Erstellung der finalen Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan klären zu können, hat der pharmazeutische Unternehmer vor Übermittlung der vorzulegenden Unterlagen an den G-BA die Möglichkeit, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V i.V.m. § 8 der AM-NutzenV eine Beratung beim G-BA zu beantragen. Um die adäquate Berücksichtigung der in der Beratung adressierten Gesichtspunkte bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans seitens des pharmazeutischen Unternehmers zu ermöglichen, ist die Beratungsanforderung spätestens bis zum 01.12.2022 beim G-BA einzureichen.

Nach § 35a Abs. 3b S. 10 SGB V sind die gewonnenen Daten und die Verpflichtung zur Datenerhebung in regelmäßigen Abständen, mindestens jedoch alle 18 Monate vom G-BA zu überprüfen.

Bezüglich der Angaben zum Verlauf der Datenerhebung (Statusbericht) sind dem G-BA von Seiten des pharmazeutischen Unternehmers Angaben zur Anzahl und zur jeweiligen medikamentösen Behandlung der bisher eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, zu patientenbezogenen Beobachtungszeiten und zu möglichen Abweichungen bezüglich der erwarteten Rekrutierungsanzahl 6 Monate, 18 Monate, 36 Monate und 54 Monate nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung vorzulegen.

Gegenstand der kontinuierlichen Überprüfung der gewonnenen Daten ist insbesondere, ob die Datenerhebung durchgeführt wird oder nicht oder nicht mehr durchgeführt werden kann.

Der pharmazeutische Unternehmer hat dem G-BA drei Zwischenanalysen zu den Zeitpunkten 18 Monate, 36 Monate und 54 Monate nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung vorzulegen. Im Rahmen der ersten Zwischenanalyse ist auch eine Überprüfung der Fallzahlschätzung seitens des pharmazeutischen Unternehmers vorzunehmen.

2.3 Frist für die Vorlage von Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten

Für die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung sind die Auswertungen spätestens bis zum 5. Oktober 2028 vorzulegen.

Die Vorlage dieser Auswertungen hat in Form eines Dossiers nach Maßgabe der Bestimmungen in Kapitel 5 § 9 Absatz 1 bis 7 VerFO des G-BA unter Berücksichtigung der Vorgaben dieses Beschlusses nach Kapitel 5 § 58 VerFO des G-BA zu erfolgen.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL) gemäß § 35a Absatz 3b SGB V hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG Anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD)) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil. Zudem wurde zur Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V die zuständige Bundesoberbehörde, das Paul-Ehrlich-Institut, an der Beratung beteiligt.

Die Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Oktober 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Oktober 2021 die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung beschlossen.

Der G-BA hat das IQWiG, in Verbindung mit dem Beschluss vom 21. Oktober 2021 hinsichtlich der Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung, mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses beauftragt.

Das Konzept des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Juni 2022 übermittelt. Am 1. Juli 2022 wurde die schriftliche Beteiligung der sachverständigen Stellen nach § 35a Absatz 3b Satz 7 und 8 SGB V eingeleitet. Die Frist zur Abgabe der schriftlichen Beteiligung war der 29. Juli 2022.

Der Fachaustausch im Rahmen der Beteiligung der sachverständigen Stellen fand am 22. August 2022 statt.

Die Auswertung der eingegangenen schriftlichen Beteiligungen sowie des Fachaustausch wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. Oktober 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. November 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG AbD	12. August 2021 9. September 2021	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL), Einbindung der Bundesoberbehörde
Unterausschuss Arzneimittel	12. Oktober 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Oktober 2021	Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)
AG AbD	15. August 2022	Information über eingegangene schriftliche Beteiligungen, Vorbereitung des Fachaustausches
Unterausschuss Arzneimittel	22. August 2022	Durchführung des Fachaustausches
AG AbD	1. September 2022 12. September 2022 6. Oktober 2022 17. Oktober 2022	Beratung über das Konzept des IQWiG sowie über die Vorgaben für die Überprüfung der Verpflichtung zur Durchführung und Vorlage von Auswertungen, Auswertung des Beteiligungsverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. Oktober 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. November 2022	Beschlussfassung über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)

Berlin, den 3. November 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Fedratinib (Myelofibrose);

Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

Vom 3. November 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. November 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 6. Oktober 2022 (BAnz AT 22.11.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Fedratinib gemäß dem Beschluss vom 2. September 2021 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

Fedratinib

Beschluss vom: 3. November 2022

In Kraft getreten am: 3. November 2022

BAnz AT 02.12.2022 B3

Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Fedratinib in der Behandlung von:

Krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind und für die Ruxolitinib die patientenindividuell geeignete Vergleichstherapie darstellt

1 Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen

Unter Verweis auf die Begründung zur Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung für den Wirkstoff Fedratinib zum Zwecke der Nutzenbewertung, die dem verfahrenseinleitenden Beschluss zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung vom 21. Oktober 2021 zugrunde liegt, ergeben sich folgende Anforderungen:

1.1 Fragestellung gemäß PICO-Schema

Population	Erwachsene mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind und für die Ruxolitinib die patientenindividuell geeignete Vergleichstherapie darstellt
Intervention	<ul style="list-style-type: none">▪ Fedratinib Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation zu Fedratinib (Inrebic) sind zu berücksichtigen.
Comparator	<ul style="list-style-type: none">▪ Ruxolitinib Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation von Ruxolitinib (Jakavi) sind zu berücksichtigen.

<p>Outcome</p>	<p>Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben <p>Morbidität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Symptomatik z.B. MFSAF <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE; Gesamtrate) ▪ Schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▪ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) ▪ Spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrades)
-----------------------	---

1.2 Art und Methodik der Datenerhebung

Unter Berücksichtigung der Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und der methodischen Limitationen bei nicht-randomisierten Vergleichen wird für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung folgende Anforderung an das Studiendesign und an die Datenquelle gestellt.

1.2.1 Anforderung an das Studiendesign

- Nicht randomisierter, prospektiver Vergleich von Fedratinib gegenüber Ruxolitinib vorzugsweise als vergleichende Registerstudie oder nachrangig, sofern eine vergleichende Registerstudie nicht umsetzbar ist, als vergleichende Studie unter Nutzung einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung).
- Gegebenenfalls endpunktspezifische Einbindung retrospektiver Daten, sofern die Daten ebenfalls den genannten Anforderungen an die Datenqualität in Abschnitt 1.2.2 entsprechen.

1.2.2 Anforderung an die Datenquelle

- Vorzugsweise Nutzung von Registern oder nachrangig, sofern eine Nutzung von Registern nicht umsetzbar ist, einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform als Datenquelle, die den Anforderungen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung entsprechen und mindestens folgende Qualitätskriterien erfüllen¹:
 - Detaillierte Registerbeschreibung bzw. Beschreibung der Datenplattform (Protokoll)
 - Exakte Definition bzw. Operationalisierung von Expositionen (Art und Dauer der medikamentösen Therapie und anderer Begleittherapien), klinischen Ereignissen, Endpunkten und Confoundern
 - Verwendung von Standard-Klassifikationen und -Terminologien
 - Verwendung von validierten Standard-Erhebungsinstrumenten (Fragebögen, Skalen, Tests)
 - Schulungen zu Datenerhebungen und -erfassung
 - Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes
 - Verwendung exakter Datumsangaben zur Patientin bzw. zum Patienten, zur Erkrankung, zu wichtigen Untersuchungen und zu Behandlungen / Interventionen
 - Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten

¹ IQWiG Rapid Report A21-142: Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Fedratinib.

- Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um eine Repräsentativität zu erreichen
- Vorgaben, um Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt und Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte zu gewährleisten
- Source data verification für 100% der Patientinnen und Patienten je Erhebungszentrum für den primären Endpunkt und für mindestens 10% zufällig ausgewählter Patientinnen und Patienten je Erhebungszentrum für alle weiteren Endpunkte über den Zeitraum seit Beginn der Datensammlung
- Bei Nutzung eines Registers: Gewährleistung wissenschaftlicher Unabhängigkeit und Transparenz des Registers
- Vorzugsweise Nutzung von Registern oder nachrangig, sofern eine Nutzung von Registern nicht umsetzbar ist, einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform als Datenquelle, in dem eine Behandlung der Myelofibrose gemäß deutschem Versorgungsalltag erfolgt bzw. der Versorgung in Deutschland hinreichend ähnlich ist.

1.2.3 Primäre Datenquelle und Einbindung weiterer Datenquellen

Bei dem Studiendesign in Form einer vergleichenden Registerstudie sind folgende Vorgaben zu berücksichtigen:

- Nutzung des GSG-MPN-Registers als Primär-Register, sofern die in Abschnitt 1.2.2. genannten Qualitätskriterien erfüllt sind

Eine Einbindung weiterer Datenquellen (insbesondere Register) ist unter Berücksichtigung sämtlicher in Abschnitt 1.2.2 benannten Anforderungen an die Datenquelle ebenfalls möglich.

1.3 Dauer und Umfang der Datenerhebung

Unter Berücksichtigung erster Hinweise, welche darauf hindeuten, dass ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten unter Ruxolitinib einen Wirksamkeitsverlust nach ca. 3 Jahren aufweist, sollte folgende Beobachtungsdauer bei der Erhebung der anwendungsbegleitenden Daten umgesetzt werden:

- 24 Monate ab Ende der Rekrutierung

Als Annäherung an die geeignete Fallzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung werden im Ergebnis einer orientierenden Fallzahlschätzung zwei mögliche Szenarien auf Basis der Endpunkte schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der System Organ Class (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen und schwerwiegende UE in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen angenommen:

- Endpunkt „schwerwiegende UE in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen“; Annahme einer Gleichverteilung zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe und einer Effektstärke von $RR = 0,29$:

- 2 400 Patientinnen und Patienten
- Endpunkt „schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen“; Annahme einer Verteilung von 4:1 zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe und einer Effektstärke von $RR = 0,12$:
 - 1 200 Patientinnen und Patienten

Anhand dieser orientierenden Fallzahlschätzung auf Basis von geschätzten oder theoretisch festgesetzten Effektannahmen ergeben sich exemplarische Fallzahlen in einer Größenordnung, bei der davon ausgegangen werden kann, dass eine anwendungsbegleitende Datenerhebung für die vorliegende Fragestellung prinzipiell realisierbar ist. Die finale Fallzahlplanung ist Bestandteil der zu erstellenden Studienunterlagen (statistischer Analyseplan, Studienprotokoll; siehe Abschnitt 1.5).

1.4 Auswertungen der Daten zum Zweck der Nutzenbewertung

Der pharmazeutische Unternehmer hat dem G-BA folgende Auswertungen vorzulegen:

- Zwischenanalysen

Es sollen Auswertungen zu 3 Zwischenanalysen vorgelegt werden. Als maßgebliche Zeitpunkte für die Durchführung der Zwischenanalysen gelten die unter Abschnitt 2.3 festgelegten Zeitpunkte.

Die Zwischenanalysen sind entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan durchzuführen. Dabei ist zu jeder Zwischenanalyse auch eine Prüfung auf Abbruch wegen Vergeblichkeit vorzunehmen.

Zur 1. Zwischenanalyse:

Auf Basis dieser Zwischenanalyse soll anhand der dann möglichen, genaueren Effektannahmen eine endgültige Fallzahlschätzung vorgenommen werden. Diese kann zu diesem Zeitpunkt ggf. auch auf Basis anderer als der im vorliegenden Beschluss aufgeführten Endpunkte und unter Berücksichtigung einer verschobenen Hypothesengrenze in Anlehnung an das Vorgehen im Konzept des IQWiG¹ durchgeführt werden.

Die Zwischenanalysen sind anhand des Modul 4 der Dossievorlage unter Bereitstellung der Volltexte und Studienunterlagen aufzubereiten.

- Finale Auswertungen zum Zweck der erneuten Nutzenbewertung

Die finalen Auswertungen sind entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan durchzuführen. Für die Übermittlung der finalen Auswertungen an den G-BA gilt der unter Abschnitt 3 festgelegte Zeitpunkt.

Die finalen Auswertungen sind in einem Dossier nach Maßgabe der Bestimmungen in § 9 Absatz 1 bis 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA aufzubereiten.

1.5 Anforderungen an die Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans

Der pharmazeutische Unternehmer hat vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen ein Studienprotokoll sowie einen statistischen Analyseplan zu erstellen. Hierbei hat er bezüglich der Auswertung der Daten insbesondere folgende Informationen vorab darzulegen:

- Angaben zu den verwendeten statistischen Methoden und Modellen, sowie Nennung der Verfahren und der Kriterien bei der Modellauswahl und -anpassung,
- Angaben zum erwarteten Umfang und den Gründen für fehlende Daten, sowie Maßnahmen zur Vermeidung fehlender Daten und Auswertungsstrategien zum Umgang mit fehlenden Daten
- Angaben zum Umgang mit unplausiblen Daten und Ausreißern
- Angaben zu geplanten Sensitivitätsanalysen
- Angaben zur Identifizierung, sowie zur adäquaten, prä-spezifizierten Adjustierung für Confounder
- Angaben zur Untersuchung potenzieller Effektmodifikatoren
- Angaben zu Zwischenanalysen unter Berücksichtigung der Anforderungen unter Abschnitt 1.4 und den Vorgaben unter Abschnitt 2.3
- Angaben zu Abbruchkriterien wegen Vergeblichkeit

2 Vorgaben zur Überprüfung, ob der pharmazeutische Unternehmer seiner Verpflichtung zur Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nachgekommen ist

2.1 Vorlage eines Studienprotokolls sowie des statistischen Analyseplans zur Abstimmung mit dem G-BA

Die vom pharmazeutischen Unternehmer erstellten finalen Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan sind dem G-BA zur Abstimmung bis spätestens zum 3. April 2023 zu übermitteln.

Der G-BA nimmt unter Einbindung des IQWiG eine Prüfung des Studienprotokolls sowie des statistischen Analyseplans vor und übermittelt dem pharmazeutischen Unternehmer in der Regel innerhalb von 12 Wochen schriftlich das Ergebnis.

Vor Übermittlung der vorzulegenden Unterlagen an den G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer die Möglichkeit, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V i.V.m. § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung eine Beratung beim G-BA zu beantragen. Gegenstand einer solchen Beratung sind insbesondere die Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan. Um die adäquate Berücksichtigung der in der Beratung adressierten Gesichtspunkte bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans

seitens des pharmazeutischen Unternehmers zu ermöglichen, ist die Beratungsanforderung spätestens bis zum 1. Dezember 2022 beim G-BA einzureichen.

Stellt der G-BA im Rahmen der ersten Einreichung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans fest, dass die Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen unzureichend umgesetzt sind, erhält der pharmazeutische Unternehmer einmalig die Möglichkeit, die Studienunterlagen zu überarbeiten. Der G-BA fasst hierzu einen Feststellungsbeschluss im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen, welcher den notwendigen Anpassungsbedarf an den Studienunterlagen darlegt. Die Frist zur Einreichung des überarbeiteten statistischen Analyseplans und des Studienprotokolls beträgt 4 Wochen, sofern im Feststellungsbeschluss nichts Anderweitiges festgelegt wird.

Der G-BA kann zu dem Ergebnis kommen, dass die anwendungsbegleitende Datenerhebung anhand des eingereichten Studienprotokolls und statistischen Analyseplans unter der Auflage durchgeführt werden kann, dass weitere für die Umsetzung der Anforderungen aus diesem Beschluss als zwingend erforderlich erachtete Anpassungen an den Studienunterlagen vorgenommen werden müssen. In diesem Fall sind dem G-BA die finalen Versionen des statistischen Analyseplan und des Studienprotokolls in der Regel 4 Wochen nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zur Überprüfung vorzulegen.

2.2 Vorlage von Angaben zum Verlauf der Datenerhebung (insbesondere Angaben zum Stand der Rekrutierung)

Der pharmazeutische Unternehmer hat dem G-BA 6 Monate, 18 Monate, 36 Monate und 54 Monate nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung insbesondere Angaben

- zur Anzahl und zur jeweiligen medikamentösen Behandlung der bisher eingeschlossenen Patientinnen und Patienten,
- zu patientenbezogenen Beobachtungszeiten und
- zu möglichen Abweichungen bezüglich der erwarteten Rekrutierungsanzahl

vorzulegen.

2.3 Vorlage von Zwischenanalysen

Zu folgenden Zeitpunkten nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung sind Zwischenanalysen durchzuführen und entsprechende Auswertungen unter Berücksichtigung der in Abschnitt 1.4 genannten Anforderungen dem G-BA vorzulegen:

- 18 Monate nach Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung
- 36 Monate nach Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung
- 54 Monate nach Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

3 Frist für die Vorlage von Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten

Für die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung sind die Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten spätestens bis zum 5. Oktober 2028 vorzulegen.

Die Vorlage dieser Auswertungen hat in Form eines Dossiers nach Maßgabe der Bestimmungen in Kapitel 5 § 9 Absatz 1 bis 7 VerfO des G-BA unter Berücksichtigung der Vorgaben dieses Beschlusses nach Kapitel 5 § 58 VerfO des G-BA zu erfolgen.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 3. November 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 3. November 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung

eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Fedratinib (Myelofibrose);

Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

Vom 3. November 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. November 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 6. Oktober 2022 (BAnz AT 22.11.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Fedratinib gemäß dem Beschluss vom 2. September 2021 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Fedratinib

Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Fedratinib in der Behandlung von:

Krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind und für die Ruxolitinib die patientenindividuell geeignete Vergleichstherapie darstellt

1 Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen

Unter Verweis auf die Begründung zur Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung für den Wirkstoff Fedratinib zum Zwecke der Nutzenbewertung, die dem verfahrenseinleitenden Beschluss zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung vom 21. Oktober 2021 zugrunde liegt, ergeben sich folgende Anforderungen:

1.1 Fragestellung gemäß PICO-Schema

Population	Erwachsene mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind und für die Ruxolitinib die patientenindividuell geeignete Vergleichstherapie darstellt
Intervention	– Fedratinib Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation zu Fedratinib (Inrebic) sind zu berücksichtigen.
Comparator	– Ruxolitinib Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation von Ruxolitinib (Jakavi) sind zu berücksichtigen.
Outcome	Mortalität – Gesamtüberleben Morbidität – Symptomatik z. B. MFSAF Gesundheitsbezogene Lebensqualität Nebenwirkungen – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE; Gesamtrate) – Schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) – Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) – Spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrades)



1.2 Art und Methodik der Datenerhebung

Unter Berücksichtigung der Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und der methodischen Limitationen bei nicht-randomisierten Vergleichen wird für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung folgende Anforderung an das Studiendesign und an die Datenquelle gestellt.

1.2.1 Anforderung an das Studiendesign

- Nicht randomisierter, prospektiver Vergleich von Fedratinib gegenüber Ruxolitinib vorzugsweise als vergleichende Registerstudie oder nachrangig, sofern eine vergleichende Registerstudie nicht umsetzbar ist, als vergleichende Studie unter Nutzung einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung).
- Gegebenenfalls endpunktspezifische Einbindung retrospektiver Daten, sofern die Daten ebenfalls den genannten Anforderungen an die Datenqualität in Nummer 1.2.2 entsprechen.

1.2.2 Anforderung an die Datenquelle

- Vorzugsweise Nutzung von Registern oder nachrangig, sofern eine Nutzung von Registern nicht umsetzbar ist, einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform als Datenquelle, die den Anforderungen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung entsprechen und mindestens folgende Qualitätskriterien erfüllen*:
 - Detaillierte Registerbeschreibung bzw. Beschreibung der Datenplattform (Protokoll)
 - Exakte Definition bzw. Operationalisierung von Expositionen (Art und Dauer der medikamentösen Therapie und anderer Begleittherapien), klinischen Ereignissen, Endpunkten und Confoundern
 - Verwendung von Standard-Klassifikationen und -Terminologien
 - Verwendung von validierten Standard-Erhebungsinstrumenten (Fragebögen, Skalen, Tests)
 - Schulungen zu Datenerhebungen und -erfassung
 - Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes
 - Verwendung exakter Datumsangaben zur Patientin bzw. zum Patienten, zur Erkrankung, zu wichtigen Untersuchungen und zu Behandlungen/Interventionen
 - Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten
 - Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um eine Repräsentativität zu erreichen
 - Vorgaben, um Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt und Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte zu gewährleisten
 - Source data verification für 100 % der Patientinnen und Patienten je Erhebungszentrum für den primären Endpunkt und für mindestens 10 % zufällig ausgewählter Patientinnen und Patienten je Erhebungszentrum für alle weiteren Endpunkte über den Zeitraum seit Beginn der Datensammlung
 - Bei Nutzung eines Registers: Gewährleistung wissenschaftlicher Unabhängigkeit und Transparenz des Registers
- Vorzugsweise Nutzung von Registern oder nachrangig, sofern eine Nutzung von Registern nicht umsetzbar ist, einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform als Datenquelle, in dem eine Behandlung der Myelofibrose gemäß deutschem Versorgungsalltag erfolgt bzw. der Versorgung in Deutschland hinreichend ähnlich ist.

1.2.3 Primäre Datenquelle und Einbindung weiterer Datenquellen

Bei dem Studiendesign in Form einer vergleichenden Registerstudie sind folgende Vorgaben zu berücksichtigen:

- Nutzung des GSG-MPN-Registers als Primär-Register, sofern die in Nummer 1.2.2 genannten Qualitätskriterien erfüllt sind

Eine Einbindung weiterer Datenquellen (insbesondere Register) ist unter Berücksichtigung sämtlicher in Nummer 1.2.2 benannten Anforderungen an die Datenquelle ebenfalls möglich.

1.3 Dauer und Umfang der Datenerhebung

Unter Berücksichtigung erster Hinweise, welche darauf hindeuten, dass ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten unter Ruxolitinib einen Wirksamkeitsverlust nach ca. drei Jahren aufweist, sollte folgende Beobachtungsdauer bei der Erhebung der anwendungsbegleitenden Daten umgesetzt werden:

- 24 Monate ab Ende der Rekrutierung

Als Annäherung an die geeignete Fallzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung werden im Ergebnis einer orientierenden Fallzahlschätzung zwei mögliche Szenarien auf Basis der Endpunkte schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der System Organ Class (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen und schwerwiegende UE in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen angenommen:

- Endpunkt „schwerwiegende UE in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen“; Annahme einer Gleichverteilung zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe und einer Effektstärke von $RR = 0,29$:

* IQWiG Rapid Report A21-142: Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Fedratinib.



- 2 400 Patientinnen und Patienten
- Endpunkt „schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen“; Annahme einer Verteilung von 4 : 1 zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe und einer Effektstärke von $RR = 0,12$:
- 1 200 Patientinnen und Patienten

Anhand dieser orientierenden Fallzahlschätzung auf Basis von geschätzten oder theoretisch festgesetzten Effektannahmen ergeben sich exemplarische Fallzahlen in einer Größenordnung, bei der davon ausgegangen werden kann, dass eine anwendungsbegleitende Datenerhebung für die vorliegende Fragestellung prinzipiell realisierbar ist. Die finale Fallzahlplanung ist Bestandteil der zu erstellenden Studienunterlagen (statistischer Analyseplan, Studienprotokoll; siehe Nummer 1.5).

1.4 Auswertungen der Daten zum Zweck der Nutzenbewertung

Der pharmazeutische Unternehmer hat dem G-BA folgende Auswertungen vorzulegen:

- Zwischenanalysen

Es sollen Auswertungen zu drei Zwischenanalysen vorgelegt werden. Als maßgebliche Zeitpunkte für die Durchführung der Zwischenanalysen gelten die in Nummer 2.3 festgelegten Zeitpunkte.

Die Zwischenanalysen sind entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan durchzuführen. Dabei ist zu jeder Zwischenanalyse auch eine Prüfung auf Abbruch wegen Vergeblichkeit vorzunehmen.

Zur ersten Zwischenanalyse:

Auf Basis dieser Zwischenanalyse soll anhand der dann möglichen, genaueren Effektannahmen eine endgültige Fallzahlschätzung vorgenommen werden. Diese kann zu diesem Zeitpunkt gegebenenfalls auch auf Basis anderer als der im vorliegenden Beschluss aufgeführten Endpunkte und unter Berücksichtigung einer verschobenen Hypothesengrenze in Anlehnung an das Vorgehen im Konzept des IQWiG* durchgeführt werden.

Die Zwischenanalysen sind anhand des Modul 4 der Dossievorlage unter Bereitstellung der Volltexte und Studienunterlagen aufzubereiten.

- Finale Auswertungen zum Zweck der erneuten Nutzenbewertung

Die finalen Auswertungen sind entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan durchzuführen. Für die Übermittlung der finalen Auswertungen an den G-BA gilt der in Nummer 3 festgelegte Zeitpunkt.

Die finalen Auswertungen sind in einem Dossier nach Maßgabe der Bestimmungen in § 9 Absatz 1 bis 7 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA aufzubereiten.

1.5 Anforderungen an die Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans

Der pharmazeutische Unternehmer hat vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen ein Studienprotokoll sowie einen statistischen Analyseplan zu erstellen. Hierbei hat er bezüglich der Auswertung der Daten insbesondere folgende Informationen vorab darzulegen:

- Angaben zu den verwendeten statistischen Methoden und Modellen, sowie Nennung der Verfahren und der Kriterien bei der Modellauswahl und -anpassung
- Angaben zum erwarteten Umfang und den Gründen für fehlende Daten, sowie Maßnahmen zur Vermeidung fehlender Daten und Auswertungsstrategien zum Umgang mit fehlenden Daten
- Angaben zum Umgang mit unplausiblen Daten und Ausreißern
- Angaben zu geplanten Sensitivitätsanalysen
- Angaben zur Identifizierung, sowie zur adäquaten, prä-spezifizierten Adjustierung für Confounder
- Angaben zur Untersuchung potenzieller Effektmodifikatoren
- Angaben zu Zwischenanalysen unter Berücksichtigung der Anforderungen in Nummer 1.4 und den Vorgaben in Nummer 2.3
- Angaben zu Abbruchkriterien wegen Vergeblichkeit

2 Vorgaben zur Überprüfung, ob der pharmazeutische Unternehmer seiner Verpflichtung zur Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nachgekommen ist

2.1 Vorlage eines Studienprotokolls sowie des statistischen Analyseplans zur Abstimmung mit dem G-BA

Die vom pharmazeutischen Unternehmer erstellten finalen Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan sind dem G-BA zur Abstimmung bis spätestens zum 3. April 2023 zu übermitteln.

Der G-BA nimmt unter Einbindung des IQWiG eine Prüfung des Studienprotokolls sowie des statistischen Analyseplans vor und übermittelt dem pharmazeutischen Unternehmer in der Regel innerhalb von 12 Wochen schriftlich das Ergebnis.

Vor Übermittlung der vorzulegenden Unterlagen an den G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer die Möglichkeit, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V in Verbindung mit § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung eine Beratung beim G-BA zu beantragen. Gegenstand einer solchen Beratung sind insbesondere die Entwürfe für ein Studienpro-



tokoll sowie für einen statistischen Analyseplan. Um die adäquate Berücksichtigung der in der Beratung adressierten Gesichtspunkte bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans seitens des pharmazeutischen Unternehmers zu ermöglichen, ist die Beratungsanforderung spätestens bis zum 1. Dezember 2022 beim G-BA einzureichen.

Stellt der G-BA im Rahmen der ersten Einreichung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans fest, dass die Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen unzureichend umgesetzt sind, erhält der pharmazeutische Unternehmer einmalig die Möglichkeit, die Studienunterlagen zu überarbeiten. Der G-BA fasst hierzu einen Feststellungsbeschluss im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen, welcher den notwendigen Anpassungsbedarf an den Studienunterlagen darlegt. Die Frist zur Einreichung des überarbeiteten statistischen Analyseplans und des Studienprotokolls beträgt vier Wochen, sofern im Feststellungsbeschluss nichts Anderweitiges festgelegt wird.

Der G-BA kann zu dem Ergebnis kommen, dass die anwendungsbegleitende Datenerhebung anhand des eingereichten Studienprotokolls und statistischen Analyseplans unter der Auflage durchgeführt werden kann, dass weitere für die Umsetzung der Anforderungen aus diesem Beschluss als zwingend erforderlich erachtete Anpassungen an den Studienunterlagen vorgenommen werden müssen. In diesem Fall sind dem G-BA die finalen Versionen des statistischen Analyseplans und des Studienprotokolls in der Regel vier Wochen nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zur Überprüfung vorzulegen.

2.2 Vorlage von Angaben zum Verlauf der Datenerhebung (insbesondere Angaben zum Stand der Rekrutierung)

Der pharmazeutische Unternehmer hat dem G-BA 6 Monate, 18 Monate, 36 Monate und 54 Monate nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung insbesondere Angaben

- zur Anzahl und zur jeweiligen medikamentösen Behandlung der bisher eingeschlossenen Patientinnen und Patienten,
 - zu patientenbezogenen Beobachtungszeiten und
 - zu möglichen Abweichungen bezüglich der erwarteten Rekrutierungsanzahl
- vorzulegen.

2.3 Vorlage von Zwischenanalysen

Zu folgenden Zeitpunkten nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung sind Zwischenanalysen durchzuführen und entsprechende Auswertungen unter Berücksichtigung der in Nummer 1.4 genannten Anforderungen dem G-BA vorzulegen:

- 18 Monate nach Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung
- 36 Monate nach Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung
- 54 Monate nach Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

3 Frist für die Vorlage von Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten

Für die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung sind die Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten spätestens bis zum 5. Oktober 2028 vorzulegen.

Die Vorlage dieser Auswertungen hat in Form eines Dossiers nach Maßgabe der Bestimmungen in Kapitel 5 § 9 Absatz 1 bis 7 VerfO des G-BA unter Berücksichtigung der Vorgaben dieses Beschlusses nach Kapitel 5 § 58 VerfO des G-BA zu erfolgen.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 3. November 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 3. November 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

E. Anhang der Zusammenfassende Dokumentation

1. Verfahrenseinleitung zur Forderung
2. Konzept des IQWiG
3. Bewertung und Evidenz zur Vergleichstherapie

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V):
Fedratinib (Myelofibrose)

Vom 21. Oktober 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Oktober 2021 folgenden Beschluss gefasst:

- I. Es wird ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V für den Wirkstoff Fedratinib in der Behandlung von:

„Krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind und für die Ruxolitinib die patientenindividuell geeignete Vergleichstherapie darstellt“

eingeleitet.

- II. Der Unterausschuss Arzneimittel wird mit der Durchführung des Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach I. beauftragt.
- III. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wird mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach I. beauftragt.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. Oktober 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V):
Fedratinib (Myelofibrose)

Vom 21. Oktober 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Bürokratiekostenermittlung	4
4.	Verfahrensablauf	4

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 3b Satz 9 SGB V kann der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bei den folgenden Arzneimitteln vom pharmazeutischen Unternehmer innerhalb angemessener Frist die Vorlage anwendungsbegleitender Datenerhebungen und Auswertungen zum Zweck der Nutzenbewertung fordern:

1. bei Arzneimitteln, deren Inverkehrbringen nach dem Verfahren des Artikels 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1), die zuletzt durch die Verordnung (EU) 2019/5 (ABl. L 4 vom 7.1.2019, S. 24) geändert worden ist, genehmigt wurde oder für die nach Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eine Zulassung erteilt wurde, sowie
2. bei Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung Nr. 141/2000 zugelassen sind.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit dem vorliegenden Beschluss leitet der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Abs.3b Satz 1 SGB V zu dem Wirkstoff Fedratinib (Inrebic®) ein.

Das Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen gliedert sich nach 5. Kapitel § 51 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in

1. die Beurteilung der Erforderlichkeit nach § 54,
2. den verfahrenseinleitenden Beschluss des Plenums nach § 55 und von Auswertungen nach § 56,
3. die Vorbereitung eines Konzepts für die Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen unter Beteiligung sachverständiger Stellen nach § 57 sowie
4. den Beschluss des Plenums über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 58 vom pharmazeutischen Unternehmer.

Die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen setzt nach 5. Kapitel § 54 der VerfO voraus, dass die anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zweck der Nutzenbewertung eines Arzneimittels als erforderlich angesehen wird. Die Beurteilung der Erforderlichkeit erfolgt auf der Grundlage von Unterlagen zu diesem Arzneimittel, insbesondere aus einem Nutzenbewertungsverfahren des G-BA nach § 35a SGB V, dem Zulassungsverfahren bei der

Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), einer Beratungsanforderung nach § 7 sowie weiteren Unterlagen zu klinischen Studien.

Der Wirkstoff Fedratinib (Inrebic®) wurde am 09. Februar 2021 als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden, von der europäischen Kommission (EC) zugelassen. Die erstmalige Listung in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V erfolgte am 15. März 2021.

Die Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung erfolgte auf Grundlage der für die Zulassung berücksichtigten laufenden oder abgeschlossenen Studien zu Fedratinib sowie der für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vorgelegten Daten.

Die Zulassung von Fedratinib für die relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind, basiert auf den Daten der randomisierten, doppelblinden Phase III-Studie EFC12153 (JAKARTA), in der Fedratinib gegenüber Placebo verglichen wird. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit einer primären Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentiellen Thrombozythämie-Myelofibrose gemäß den Kriterien der WHO von 2008 und der IWG-MRT-Kriterien, die zuvor keinen JAK2-Inhibitor erhalten hatten, eingeschlossen. Gemäß Einschlusskriterien wurden zudem nur Erwachsene eingeschlossen, welche zum Screening gemäß IWG-MRT-Kriterien eine als Hochrisiko oder Intermediärrisiko-2 eingestufte Myelofibrose aufwiesen. Im Rahmen der Zulassung wurden keine spezifischen Verpflichtungen zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung festgelegt.

In der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde festgestellt, dass die Studie JAKARTA mit deutlichen Unsicherheiten und Limitationen behaftet ist. Eine relevante Unsicherheit bestand insbesondere dahingehend, dass die Studie aufgrund von Verdachtsfällen von Wernicke-Enzephalopathien vorzeitig abgebrochen werden musste. Dies führt insgesamt zu einer verkürzten Beobachtungszeit. Aussagekräftige Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben lagen aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs nicht vor. Eine weitere Unsicherheit zu der von 2012 bis 2014 durchgeführten Studie war dadurch bedingt, dass der in der Studie eingesetzte Komparator gemäß den Aussagen klinischer Experten nicht den aktuellen deutschen Versorgungsstandard abbildet. Das Ausmaß der beschriebenen Limitationen und Unsicherheiten der vorliegenden Studienergebnisse wurde in der Gesamtbetrachtung als derart bedeutsam eingeschätzt, dass es trotz des bedeutsamen Vorteils in der Morbidität eine Quantifizierung des Zusatznutzens insgesamt nicht erlaubte.

Auf Basis der zulassungsbegründenden Daten und der vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V war demnach eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht möglich. Weitere vergleichende Daten zu patientenrelevanten

Endpunkten für die Behandlung mit Fedratinib gegenüber bestehenden Therapiealternativen sind für die Patientenpopulation, welche nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt ist, nicht verfügbar bzw. zu erwarten.

Da im vorliegenden Anwendungsgebiet Ruxolitinib als weiterer JAK-Inhibitor zugelassen ist und eine patientenindividuell zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt, wird es im Rahmen einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung für möglich erachtet, Daten aus der Versorgung mit Fedratinib gegenüber Daten aus der Versorgung mit Ruxolitinib zu vergleichen, um so eine Verbesserung der Evidenzgrundlage für die Nutzenbewertung zu erreichen. Diesbezüglich wird die im Rahmen einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu betrachtende Patientenpopulation dahingehend eingeschränkt, dass für die Patientinnen und Patienten Ruxolitinib die patientenindividuell geeignete Vergleichstherapie darstellt.

Der G-BA kann selbst ein Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung erstellen oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung beauftragen. Die Vorbereitung eines Konzepts soll grundsätzlich einen Zeitraum von 6 Monaten nicht überschreiten. Im vorliegenden Fall wird das IQWiG mit der Erstellung des Konzepts beauftragt. Im Hinblick auf die Komplexität der zu klärenden Fragestellungen und aus Kapazitätsgründen wird die Erstellung des Konzeptes im vorliegenden Fall ausnahmsweise mehr als 6 Monate in Anspruch nehmen. Damit ist keine Beeinträchtigung der Verfahrensbeteiligten verbunden.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß § 35a Absatz 3b SGB V hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG §35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Oktober 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Oktober 2021 die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß § 35a Absatz 3b SGB V beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	22. September 2021 6. Oktober 2021	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen
Unterausschuss Arzneimittel	12. Oktober 2021	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Oktober 2021	Beschlussfassung

Berlin, den 21. Oktober 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Konkretisierung des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen:

Wissenschaftliche Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3b Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V):

Fedratinib (Myelofibrose)

Vom 7. Oktober 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V hat in seiner Sitzung vom 7. Oktober 2021 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3b SGB V zu beauftragen.

Dieser Auftrag wird im Folgenden konkretisiert.

I. Auftragsgegenstand und –umfang

Zur Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3b SGB V soll ein Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung für den Wirkstoff Fedratinib zur Behandlung von

„Krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind und für die Ruxolitinib die patientenindividuell geeignete Vergleichstherapie darstellt “

erstellt werden.

Das Konzept soll insbesondere Anforderungen enthalten an

1. die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
2. die Fragestellung (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
3. die Methodik der Datenerhebung,
4. die Auswertung durch den pharmazeutischen Unternehmer.

Für die Anforderungen an das Konzept soll berücksichtigt werden, dass aussagekräftige Ergebnisse u.a. zu folgendem für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkt erzielt werden können:

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Fedratinib gegenüber Ruxolitinib für die Patientenpopulation mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt ist und für die Ruxolitinib die patientenindividuell geeignete Vergleichstherapie darstellt, erlauben

Die Kriterien, die bei der Entscheidung, ob Ruxolitinib die patientenindividuell geeignete Vergleichstherapie darstellt, zu berücksichtigen sind, werden dem IQWiG vom Unterausschuss Arzneimittel mitgeteilt.

Bei der Erstellung des Konzepts sollen laufende und geplante Datenerhebungen zu dem Arzneimittel berücksichtigt werden, insbesondere solche, die sich aus Auflagen oder sonstigen Nebenbestimmungen der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden ergeben.

In diesem Zusammenhang soll als Teil des Auftrages eine Recherche zu laufenden oder geplanten Datenerhebungen von versorgungsnahen Daten sowie zu vorhandenen Indikationsregistern durchgeführt werden. Zudem soll zu den so ermittelten Datenerhebungen und Indikationsregistern eine Einschätzung der Qualität der Datenerfassung und -auswertung auf Basis der verfügbaren Information vorgenommen werden.

II. Weitere Auftragspflichten

Mit dem Auftrag wird das IQWiG gemäß 1. Kapitel § 20 der Verfahrensordnung des G-BA verpflichtet

- a) die jeweils gültige Verfahrensordnung zu beachten,
- b) in regelmäßigen Abständen über den Stand der Bearbeitung zu berichten,
- c) den Gremien des G-BA für Rückfragen und Erläuterungen auch während der Bearbeitung des Auftrages zur Verfügung zu stehen und
- d) die durch die Geschäftsordnung des G-BA bestimmte Vertraulichkeit der Beratungen und Beratungsunterlagen zu beachten.

III. Unterlagen zum Auftrag

Mit diesem Auftrag werden dem IQWiG folgende Unterlagen zugeleitet:

- Beschluss und Tragende Gründe zur Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b SGB V und Beauftragung des IQWiG für den Wirkstoff Fedratinib vom 21. Oktober 2021

IV. Abgabetermin

Für die Übermittlung der schriftlichen Ausarbeitung des Konzepts an den G-BA ist als spätestster Zeitpunkt der 29. April 2022 vorgesehen.



IQWiG-Berichte – Nr. 1384

**Konzept für eine
anwendungsbegleitende
Datenerhebung – Fedratinib**

Rapid Report

Auftrag: A21-142
Version: 1.0
Stand: 29.06.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Fedratinib

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

21.10.2021

Interne Auftragsnummer

A21-142

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde ohne die Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anna-Katharina Barnert
- Katharina Hirsch
- Thomas Kaiser
- Ulrike Mikulić
- Annika Orland
- Ulrike Seay

Schlagwörter

Fedratinib, Splenomegalie, Polycythaemia vera, Primäre Myelofibrose, Thrombozytämie – hämorrhagische, Thrombozytose

Keywords

Fedratinib, Splenomegaly, Polycythemia Vera, Primary Myelofibrosis, Thrombocytopenia – Essential, Thrombocytosis

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
Kurzfassung	viii
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung des Berichts	2
3 Projektverlauf	3
4 Methoden	4
5 Ergebnisse	6
5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Fedratinib	6
5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	6
5.3 Verfügbare Datenquellen	7
5.3.1 Informationsbeschaffung.....	8
5.3.1.1 Laufende und geplante Datenerhebungen zu Fedratinib	8
5.3.1.2 Abgeschlossene Datenerhebungen	8
5.3.1.3 Zusammenfassung der Datenerhebungen	8
5.3.2 Charakterisierung der Datenerhebungen	9
5.3.3 Konsequenzen aus den vorliegenden Datenerhebungen	9
5.4 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung	10
5.4.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern	10
5.4.2 Charakterisierung der Register	10
5.4.3 Beurteilung der Eignung der identifizierten Register als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V	12
5.4.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register	12
5.4.3.2 Eignungsprüfung unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register.....	12
5.5 Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b SGB V	16
5.5.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	16
5.5.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	16
5.5.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung.....	17
5.5.2 Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	18
5.5.3 Auswertung der Daten.....	21

6	Diskussion	25
7	Fazit	27
8	Literatur	29
Anhang A	Dokumentation der Informationsbeschaffung	35
Anhang B	Suchstrategien	36
B.1	Bibliografische Datenbanken	36
B.2	Studienregister	36
Anhang C	Rückmeldung zum GSG-MPN-Register	38
Anhang D	Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das identifizierte Register	51

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	xii
Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	7
Tabelle 3: Identifizierte Datenerhebungen für Fedratinib.....	9
Tabelle 4: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern.....	10
Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	27
Tabelle 6: Dokumentation der Informationsbeschaffung nach Indikationsregistern	35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AbD	anwendungsbegleitende Datenerhebung
BFI	Brief Fatigue Inventory
DIPPS	Dynamic International Prognostic Scoring System
EMA	European Medicines Agency
EnCEPP	European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30
EPAR	European public assessment report
ERNEST	European Registry for Myeloproliferative Neoplasms
EU CTR	EU Clinical Trials Register
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy - General
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GSAV	Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung
GSG-MPN	German Study Group for Myeloproliferative Neoplasms
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IRDiRC	International Rare Diseases Research Consortium
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IWG-MRT	International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment
JAK	Janus-assozierte Kinase
MFSAF	Myelofibrosis Symptom Assessment Form
MPN	Myeloproliferative Neoplasie
MPN-SAF	Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PICO	Patienten, Intervention, Comparator, Outcome
PMF	Primäre Myelofibrose
Post-ET-MF	Post-Essenzielle-Thrombozythämie-Myelofibrose
Post-PV-MF	Post- Polycythaemia-Vera-Myelofibrose
RMP	Risk Management Plan
SAP	Statistical Analysis Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class

Abkürzung	Bedeutung
TSS	Total Symptom Score
UE	unerwünschtes Ereignis
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 21.10.2021 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V zu Fedratinib beauftragt.

Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Aus dem Informationsbedarf für eine Nutzenbewertung von Fedratinib ergibt sich folgende Fragestellung, die mit der AbD adressiert werden soll:

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Fedratinib gegenüber Ruxolitinib für die Patientenpopulation mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt ist und für die Ruxolitinib die patientenindividuell geeignete Vergleichstherapie darstellt, erlauben

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Ruxolitinib

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

- Es wird davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.

Methoden

Die Erarbeitung des Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Fedratinib zum Zwecke der Nutzenbewertung wurde durch folgende Bausteine unterstützt:

- Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Fedratinib
- Recherche nach Indikationsregistern
 - Für das Konzept zur AbD gelten folgende Einschlusskriterien für potenziell geeignete Indikationsregister:
 - Das Indikationsregister ist funktionsfähig und erfasst aktuell Daten von Patientinnen und Patienten der zu untersuchenden Patientenpopulation.
 - In dem Indikationsregister werden auch Daten von Patientinnen und Patienten aus Deutschland dokumentiert.

Ergebnisse

Laufende, geplante und abgeschlossene Datenerhebungen

Es wurden keine laufenden und geplanten Datenerhebungen für Fedratinib im für die AbD relevanten Anwendungsgebiet identifiziert.

Die abgeschlossene pivotale Studie JAKARTA wurde nach einem Clinical Hold Memorandum der FDA vorzeitig gestoppt. Die Studie JAKARTA ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, 3-armige Phase-III-Studie, in die Patientinnen und Patienten mit PMF, Post-ET-MF oder Post-PV-MF mit Splenomegalie eingeschlossen wurden. Aus der Studie lassen sich einerseits aufgrund des fehlenden Vergleichs gegenüber Ruxolitinib und andererseits aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer keine Aussagen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Insgesamt können die bestehenden Evidenzlücken nicht durch die identifizierte abgeschlossene Studie JAKARTA behoben werden.

Indikationsregister

Durch die Suche wurden 4 Register identifiziert, in die Patientinnen und Patienten in der Indikation MCL eingeschlossen werden: das Register European Registry for Myeloproliferative Neoplasms: towards a better understanding of Epidemiology, Survival and Treatment (ERNEST), das Register der German Study Group für Myeloproliferative Neoplasien (GSG-MPN-Register), die Klinischen Krebsregister Deutschland sowie das Freiburger MPN-Register. Die Registerbetreibenden des GSG-MPN-Registers wurden im Anschluss an ein Videomeeting gebeten weitere Informationen über einen übermittelten Fragebogen bereitzustellen.

Die 1. Prüfung der Register ergab, dass in das ERNEST-Register seit 2014 keine Patientinnen und Patienten rekrutiert wurden. Derzeit werden lediglich Daten zu den bereits erfassten Patientinnen und Patienten vervollständigt. Im Freiburger MPN-Register sind keine umfassenden Daten zur Therapie und zum Krankheitsverlauf enthalten. Beide Register eignen sich daher nicht als primäre Datenquelle für die AbD zu Fedratinib. Das GSG-MPN-Register und die Klinischen Krebsregister wurden als potenzielle primäre Datenquelle identifiziert.

Die Klinischen Krebsregister wurden bereits im Konzept einer AbD zu Brexucabtagen autoleucel ausführlich beschrieben. Im Verbund der Klinischen Krebsregister werden prinzipiell alle Krebspatientinnen und -patienten in Deutschland und damit auch solche mit einer PMF, Post-ET-MF und Post-PV-MF ohne Beschränkung auf bestimmte Therapiearten erfasst. Sie sind in ihrer derzeitigen Form dennoch insbesondere aufgrund des eingeschränkten, nicht Myelofibrose-spezifischen, gesetzlich festgelegten Basis-Datensatzes, sowie aufgrund der länderspezifischen Melde- und Erhebungszeitpunkte derzeit keine geeignete Primärdatenquelle für eine AbD zu Fedratinib. Diese Beurteilung kann sich jedoch aufgrund des Gesetzes zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten langfristig ändern.

Das GSG-MPN-Register eignet sich als Indikationsregister prinzipiell als Datenquelle für eine AbD zu Fedratinib, sofern noch bestehende Limitationen behoben werden. Hierfür wären insbesondere eine Erweiterung des Datensatzes (arzneistoffspezifische Dokumentation der JAK-Inhibitoren, UE-Endpunkte, Erhebungszeitpunkte für UE- und patientenberichtete Endpunkte, ggf. Confounder), weitere Maßnahmen zur Sicherstellung der Datenqualität (Source Data Verification) sowie eine deutliche Erweiterung der Einschlussquote in Verbindung mit einer Erweiterung der rekrutierenden Zentren erforderlich.

Studiendesign und Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Für die Fragestellung der AbD ist die Erhebung vergleichender Daten notwendig. Unter der Einschränkung von § 35a SGB V Abs. 3b auf indikationsbezogene Datenerhebungen kommt dafür nur eine Datenerhebung ohne Randomisierung infrage.

Da der nicht randomisierte Vergleich zweier Arzneimittel ohnehin potenziell hoch verzerrt ist, sollten zusätzliche potenziell verzerrende Faktoren vermieden werden. Dazu gehört z. B. die Verwendung unterschiedlicher Datenquellen für die Vergleichsgruppen, aber auch die Verwendung von Daten unterschiedlicher Qualität innerhalb einer Datenquelle. Das GSG-MPN-Register kann sich nach der Erweiterung des Datensatzes (insbesondere die arzneistoffspezifische Dokumentation einer JAK-Inhibitor-Therapie sowie die Dokumentation von UEs) als primäre Datenquelle für eine AbD zu Fedratinib eignen.

Unter der Annahme, dass das GSG-MPN-Register nach entsprechender Anpassung die primäre Datenquelle für die AbD darstellt, kann die AbD durch die Einbindung weiterer (internationaler) Register unterstützt werden. Voraussetzung hierfür ist, dass die im jeweiligen Register erhobenen Daten von Umfang und Qualität den Anforderungen an die AbD entsprechen und eine Auswertung gemäß den Anforderungen an die AbD durchgeführt und für die Nutzenbewertung bereitgestellt werden kann. Eine weitere Voraussetzung ist, dass die Versorgung in dem Land, in dem die Daten erhoben werden, der Versorgung in Deutschland ausreichend ähnlich ist bzw. die aus diesem Register gewonnenen Erkenntnisse auf die Situation in Deutschland übertragbar sind.

Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Der Umfang der AbD ergibt sich aus den zu dokumentierenden Endpunkten (siehe PICO unten), der erwarteten Effektstärke und der empfohlenen Beobachtungsdauer. Es gibt erste Hinweise, dass Ruxolitinib bei einigen Patientinnen und Patienten nach circa 3 Jahren an Wirksamkeit verlieren kann. Es wird daher empfohlen die Patientinnen und Patienten im Rahmen der AbD mindestens 3 Jahre zu beobachten.

In der vorliegenden Fragestellung stellen die Verlängerung des Gesamtüberlebens und die Reduktion der Symptomatik wesentliche Therapieziele dar. Da aktuell jedoch nur sehr wenige Daten zu Fedratinib vorliegen, kann derzeit keine konkretisierte Abschätzung des Umfangs der AbD für diese Endpunkte dargestellt werden. Ein möglicher Unterschied zwischen Fedratinib und Ruxolitinib wird darüber hinaus in der Infektionsrate diskutiert. Zur Annäherung an die

Frage, ob eine AbD prinzipiell sinnvoll durchführbar ist, werden somit basierend auf den Ergebnissen für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE) aus den Studien COMFORT-1 und JAKARTA 2 Szenarien erläutert. Das 1. Szenario beruht auf der Annahme einer Vollerhebung (Vollzähligkeit) der Patientinnen und Patienten im Indikationsregister, das 2. Szenario beschreibt die Erfassung von 50 % der Patientinnen und Patienten: In der Studie COMFORT-1 zeigte sich im Ruxolitinib-Arm bei 9 % der Patientinnen und Patienten ein schweres unerwünschtes Ereignis (SUE) in der Systemorganklasse (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Geht man von jährlich 1600 Patientinnen und Patienten im relevanten Anwendungsgebiet in Deutschland aus und einer Rekrutierungszeit von 3 Jahren, ergibt sich für eine Vollerhebung im Register ein Stichprobenumfang von 4800 Patientinnen und Patienten. Unter der Annahme üblicher Werte für das Signifikanzniveau ($\alpha = 5\%$, 2-seitiger Test) und der Power (80 %), sowie einer verschobenen Nullhypothese $RR = 0,5$ müsste die unter Fedratinib auftretende Infektionsrate bei 3,2 % liegen, um eine Effektstärke von mindestens $RR = 0,35$ zu erreichen. Für die Erfassung von 50 % der Patientinnen und Patienten über einen Rekrutierungszeitraum von 3 Jahren, kann entsprechend eine Stichprobengröße von 2400 Patientinnen und Patienten erreicht werden. In diesem Szenario muss eine Effektstärke von mindestens $RR = 0,29$, entsprechend einem Anteil von 2,6 % unter Fedratinib, vorliegen, um einen Vorteil von Fedratinib unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese abzuleiten.

Beide Ereignisraten entsprechen in etwa der in der JAKARTA-Studie beobachteten Ereignisrate von 3,2 % für Fedratinib. Es ist daher sinnvoll, im Falle einer Überlegenheitshypothese von Fedratinib gegenüber Ruxolitinib die AbD primär auf den Nachweis einer geringeren Rate schwerwiegender Infektionen unter Fedratinib auszurichten. Voraussetzung dafür, dass diese AbD dann in einem angemessenen Zeitraum durchgeführt werden kann, ist neben den zuvor beschriebenen Anpassungen (Confounder, Source Data Verification etc.) allerdings eine deutliche Erweiterung der Einschlussquote in das Register.

Auswertung der Daten

Im Rapid Report A19-43 sind die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung beschrieben. Zur Planung der Auswertung für solche Studien und damit auch für die Registerstudie für die AbD zu Fedratinib gehört ein detaillierter statistischer Analyseplan (SAP), in dem insbesondere die statistischen Methoden und Modelle, der Umgang mit fehlenden Daten und die Durchführung von Sensitivitätsanalysen beschrieben werden.

Einen zentralen Aspekt bei vergleichenden Studien ohne Randomisierung stellt die adäquate Adjustierung für Confounder dar. Für eine adäquate Kontrolle für Confounder ist es insbesondere notwendig alle wichtigen Confounder vorab zu identifizieren, zu erheben und im Modell zu berücksichtigen. Von den im Rapid Report A19-43 beschriebenen methodischen Ansätzen erscheint die Propensity-Score-Methode im vorliegenden Fall als die am besten geeignete Methode für die Adjustierung für Confounder. Dabei sind unter anderem die Aspekte Positivität, Überlappung und Balanciertheit zu beachten. Da unterschiedliche Methoden zu

unterschiedlich starker Überlappung oder Balanciertheit führen können, kann und sollte im SAP die Entscheidungsstruktur für die Auswahl des Verfahrens beschrieben werden.

Für die Einbindung weiterer Register sollten das Protokoll und der SAP für die Registerstudie zur AbD den Ausgangspunkt darstellen. Die Auswertung kann für jedes Register separat erfolgen, die gemeinsame Auswertung ist als Metaanalyse der einzelnen Registerergebnisse möglich. Für die Auswertung innerhalb des jeweiligen Registers gelten die zuvor beschriebenen Grundsätze gleichermaßen.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der AbD ist die mögliche Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs zu beachten. Insbesondere ist die Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität erforderlich.

Fazit

Das Konzept zur AbD für Fedratinib hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind und für die eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.
I(ntervention)	Fedratinib
C(omparator)	Ruxolitinib
O(utcome)	Mortalität Gesamtüberleben Morbidität Symptomatik Gesundheitsbezogene Lebensqualität Nebenwirkungen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads)
JAK: Janus-assoziierte Kinase	

Art und Methodik der Datenerhebung

- Für die AbD wird ein nicht randomisierter Vergleich von Fedratinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als vergleichende Registerstudie empfohlen.
- Das GSG-MPN-Register kann potenziell als primäre Datenquelle für die AbD dienen, sofern die bestehenden Limitationen behoben werden. Hierfür wären insbesondere eine Erweiterung des Datensatzes (arzneistoffspezifische Dokumentation der JAK-Inhibitoren, UE-Endpunkte, Erhebungszeitpunkte für UE- und patientenberichtete Endpunkte, ggf. Confounder), weitere Maßnahmen zur Sicherstellung der Datenqualität (Source Data Verification) sowie eine deutliche Erweiterung der Einschlussquote in Verbindung mit einer Erweiterung der rekrutierenden Zentren erforderlich.
- Die AbD zu Fedratinib sollte primär mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt werden, eine endpunktspezifische Erweiterung um retrospektive Daten jedoch geprüft werden.

Dauer und Umfang der Datenerhebung

- Dauer und Umfang werden bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patientin bzw. Patient und dem Rekrutierungsverlauf
 - Beobachtungszeit mindestens 36 Monate
 - Eine orientierende Schätzung möglicher Effekte für das SUE Infektionen und parasitäre Erkrankungen liefert bei einer Rekrutierungszeit über 3 Jahre und einer angenommenen Infektionsrate von 9 % für Ruxolitinib bei einer jährlichen Patientenzahl von 1600 Patientinnen und Patienten notwendige Ereignisraten für Fedratinib von
 - 3,2 % bei einer vollständigen Erfassung der Patientinnen und Patienten über 3 Jahre im Register für eine Effektstärke von mindestens $RR = 0,35$, um einen Vorteil von Fedratinib unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese abzuleiten
 - 2,6 % bei einer 50%igen Erfassung der erkrankten Patientinnen und Patienten im Register für eine Effektstärke von mindestens $RR = 0,29$, um einen Vorteil von Fedratinib unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese abzuleiten

Auswertung der Datenerhebung

- Auswertung mit adäquater, ausreichend prä-spezifizierter Adjustierung für Confounder
- Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der möglichen Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs; insbesondere Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität

1 Hintergrund

Auftrag zur Konzeptentwicklung für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Fedratinib

Mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) wurde 2019 die anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) im Kontext der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln (§ 35a SGB V) ergänzt [1]. AbDs können demnach vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs) sowie für Arzneimittel mit bedingter Zulassung oder Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen beauftragt werden. Ziel einer AbD ist es, eine valide Quantifizierung des Zusatznutzens zu erreichen [2]. Hierfür sind vergleichende Untersuchungen erforderlich [3]. Dem entsprechend kann der G-BA zu einer indikationsbezogenen Datenerhebung ohne Randomisierung fordern (§ 35a Abs. 3b Satz 6 SGB V). Zum anderen ist im Falle der Forderung einer AbD auch für Orphan Drugs ein Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzulegen (§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V).

Mit Beschluss vom 21.10.2021 hat der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen nach § 35a Abs. 3b Satz 6 SGB V für den Wirkstoff Fedratinib zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (PMF), Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose (Post-PV-MF) oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose (Post-ET-MF), die nicht mit einem Janus-assoziierten-Kinase(JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind und für die Ruxolitinib die patientenindividuell geeignete Vergleichstherapie darstellt eingeleitet [4]. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde in diesem Zusammenhang mit der Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertungen beauftragt.

Zu Fedratinib liegt ein Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 11 i. V. m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO (Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden) vom 02.09.2021 vor [5].

2 Fragestellung des Berichts

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Fedratinib zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind und für die Ruxolitinib die patientenindividuell geeignete Vergleichstherapie darstellt.

Das Konzept soll der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V dienen und insbesondere Anforderungen enthalten an:

- die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
- die Fragestellung (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
- die Methodik der Datenerhebung,
- die Auswertung durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU).

Für die Anforderungen an das Konzept soll berücksichtigt werden, dass aussagekräftige Ergebnisse u. a. zu folgendem für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkt erzielt werden können:

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Fedratinib gegenüber Ruxolitinib für die Patientenpopulation mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt ist und für die Ruxolitinib die patientenindividuell geeignete Vergleichstherapie darstellt, erlauben

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Ruxolitinib

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

- Es wird davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.

3 Projektverlauf

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 21.10.2021 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V zu Fedratinib beauftragt.

Die Erarbeitung des Konzepts wurde auf Basis einer internen Projektskizze vorgenommen und in einem Rapid Report dokumentiert. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und mit dem Beschluss des G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

4 Methoden

Die Erarbeitung des Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Fedratinib zum Zwecke der Nutzenbewertung wurde durch folgende Bausteine unterstützt:

Informationsbeschaffung

Zur Dokumentation der Informationsbeschaffung siehe Anhang A.

Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Fedratinib

In folgenden Quellen wurde nach laufenden und geplanten Datenerhebungen zu Fedratinib gesucht:

- Suche auf den Webseiten der Zulassungsbehörden EMA (European Medicines Agency) und FDA (Food and Drug Administration)
- fokussierte Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU CTR) und International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

In der folgenden Quelle wurde nach abgeschlossenen Datenerhebungen zu Fedratinib gesucht:

- fokussierte Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU CTR und ICTRP
- Website des G-BA zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs nach § 35a SGB V

Recherche nach Indikationsregistern

In folgenden Quellen wurde nach Indikationsregistern gesucht:

- fokussierte Informationsbeschaffung nach Indikationsregistern
 - bibliografische Datenbank
 - MEDLINE
 - Studienregister
 - ClinicalTrials.gov
- Portale mit Angaben zu Indikationsregistern
 - Orphanet (optional bei seltenen Erkrankungen)
 - European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (EnCEPP)
 - International Rare Diseases Research Consortium (IRDIRC) (optional bei seltenen Erkrankungen)
 - ggf. indikationsspezifische Portale
- optionale Befragung von Expertinnen und Experten zu Registern, um Informationen zu vervollständigen oder offene Fragen zu klären
- gezielte Websuche

Für das Konzept zur AbD gelten folgende Einschlusskriterien für potenziell geeignete Indikationsregister:

- Das Indikationsregister ist funktionsfähig und erfasst aktuell Daten von Patientinnen und Patienten der zu untersuchenden Patientenpopulation.
- In dem Indikationsregister werden auch Daten von Patientinnen und Patienten aus Deutschland dokumentiert.

Zu den potenziell geeigneten Indikationsregistern wurden von den Registerbetreibern weitere Informationen per Fragebogen abgefragt.

Informationsbewertung

Einschätzung der Eignung der laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen für die Beantwortung der Fragestellung der AbD

- Abgleich und Darstellung der Charakteristika der abgeschlossenen, laufenden und geplanten Datenerhebungen mit der Fragestellung der AbD; Beschreibung der Teile der Fragestellung, die von diesen Datenerhebungen adressiert werden, und der Teile, für die aus diesen Erhebungen keine Information zu erwarten ist

Einschätzung der Eignung der Indikationsregister für die AbD

- Beurteilung der Qualität der Indikationsregister auf Basis der Kriterien des Rapid Reports „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ (A19-43 [3])
- Abgleich der Datenerhebung in den Indikationsregistern mit der Fragestellung der AbD

Konzeptentwicklung

Basierend auf der Eignungsprüfung der Indikationsregister und unter Berücksichtigung der abgeschlossenen, laufenden und geplanten Datenerhebungen werden Art, Dauer und Umfang sowie die Datenauswertung der AbD konzeptionell beschrieben. Dem Konzept werden die im Rapid Report A19-43 beschriebenen inhaltlichen und methodischen Anforderungen an eine versorgungsnaher Datenerhebung zugrunde gelegt.

5 Ergebnisse

5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Fedratinib

Fedratinib wurde am 09.02.2021 als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden, zugelassen.

Die Zulassung von Fedratinib für die relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind, basiert auf den Daten der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie JAKARTA, in der Fedratinib gegenüber Placebo verglichen wird. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einer PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die ein Intermediärrisiko-2 oder Hochrisikoprofil gemäß Kriterien der International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) aufwiesen.

In der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde festgestellt, dass die Studie JAKARTA mit deutlichen Unsicherheiten und Limitationen behaftet ist. Die Studie liefert keine vergleichenden Daten zwischen Fedratinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ruxolitinib. Eine relevante Unsicherheit bestand zudem insbesondere dahingehend, dass die Studie aufgrund von Verdachtsfällen von Wernicke-Enzephalopathien vorzeitig abgebrochen werden musste. Aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs und der damit einhergehenden verkürzten Beobachtungszeit liegen keine aussagekräftigen Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben vor.

Auf Basis der vorliegenden Informationen kann derzeit keine Quantifizierung des Zusatznutzens von Fedratinib im Vergleich zu Ruxolitinib erfolgen. Aussagekräftige vergleichende Daten zur Mortalität sowie zur Dauer der Therapieeffekte liegen nicht vor. Diskutiert wird, dass die Wirksamkeit der Ruxolitinib-Therapie nach ca. 3 Jahren abnimmt [6,7]. Für die Untersuchung der Langzeiteffekte sind vergleichende Daten zwischen Fedratinib und Ruxolitinib mit einer entsprechend langen Beobachtungszeit notwendig. Darüber hinaus kann sich ein möglicher Unterschied zwischen den beiden Wirkstoffen insbesondere in den UE-Endpunkten zeigen (postuliert wird hier ein möglicher Effekt bei der Infektionsrate) [6].

5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Aus dem bestehenden Informationsbedarf ergibt sich folgende Fragestellung, die mit der Abd adressiert werden soll:

- Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens von Fedratinib gegenüber Ruxolitinib für die Patientenpopulation mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt ist und für die Ruxolitinib die patientenindividuell geeignete Vergleichstherapie darstellt

Fedratinib ist zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden zugelassen.

Bei der Myelofibrose handelt es sich um eine seltene myeloproliferative Erkrankung, die zu einer zunehmenden Fibrosierung des Knochenmarks führt. Der klinische Verlauf und die prognostizierte mittlere Überlebensdauer sind in dem Patientenkollektiv heterogen [7]. Eine Abschätzung der mittleren Überlebensdauer wird anhand verschiedener Prognosescores, beispielsweise dem Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPPS) [7] vorgenommen. Durch die zunehmende Fibrosierung des Knochenmarks findet die Blutbildung vermehrt extramedullär in Milz und Leber statt. Die meist vorherrschenden Symptome sind Fatigue, Bauchbeschwerden sowie weitere konstitutionelle Symptome wie Nachtschweiß und Gewichtsverlust. Die allogene Stammzelltransplantation ist die derzeit einzig kurative Therapie. Mit den beiden JAK-Inhibitoren Ruxolitinib und Fedratinib stehen 2 Arzneistoffe zur symptomatischen Therapie zur Verfügung [8,9].

Aus der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie einerseits und der zuvor beschriebenen klinischen Aspekte der Erkrankung andererseits ergibt sich das in der folgenden Tabelle beschriebenen PICO.

Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die nicht mit einem Janus-assozierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind und für die eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.
I(ntervention)	Fedratinib
C(omparator)	Ruxolitinib
O(outcome)	Mortalität Gesamtüberleben Morbidity Symptomatik Gesundheitsbezogene Lebensqualität Nebenwirkungen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads)
JAK: Janus-assozierte Kinase	

5.3 Verfügbare Datenquellen

Ob die Durchführung einer AbD sinnvoll ist, ist unter anderem davon abhängig, welche der bestehenden Informationslücken zur Quantifizierung des Zusatznutzens ggf. durch bereits abgeschlossene sowie laufende oder geplante Datenerhebungen geschlossen werden können.

Bei der Planung einer AbD ist zudem relevant, ob diese Datenerhebung durch Änderung oder Erweiterung einer laufenden oder geplanten Datenerhebung erfolgen kann. Dabei sind gemäß § 35a SGB V insbesondere die Datenerhebungen von Bedeutung, die sich aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden ergeben. Darüber hinaus ist relevant, ob für die AbD bereits geeignete Indikationsregister für die Datenerhebung zur Verfügung stehen, denn dies kann die Zeit bis zum Beginn der AbD deutlich verkürzen.

Im Folgenden wird daher zunächst das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen beschrieben und analysiert (Abschnitt 5.3.1). Im Anschluss werden Indikationsregister beschrieben und deren Eignung für die AbD beurteilt (Abschnitt 5.4).

5.3.1 Informationsbeschaffung

5.3.1.1 Laufende und geplante Datenerhebungen zu Fedratinib

Laufende und geplante Datenerhebungen aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden wurden auf den Webseiten der EMA und der FDA recherchiert (Recherche am 08.04.2022). Für die EMA wurden der European Public Assessment Report (EPAR) [10] und die Zusammenfassung des Risk Management Plan (RMP) [11] von Fedratinib berücksichtigt. Die Auflagen der FDA wurden aus dem Approval Letter [12] von Fedratinib sowie den Angaben zu Postmarket Requirements and Commitments [13] extrahiert. Zudem erfolgte eine fokussierte Suche in Studienregistern (letzte Suche am 04.04.2022, Suchstrategien in Anhang B.2).

5.3.1.2 Abgeschlossene Datenerhebungen

Zur Identifizierung von abgeschlossenen Datenerhebungen erfolgte zum einen eine fokussierte Suche in Studienregistern (letzte Suche am 13.04.2022, Suchstrategien in Anhang B.2) und auf der Webseite des G-BA (letzte Suche am 22.04.2022). Es wurde das veröffentlichte Dossier (Modul 4 [14]), die Dossierbewertung des G-BA [15] sowie das Amendment zur Nutzenbewertung [16] zu dem Wirkstoff Fedratinib, Beschluss des G-BA vom 02.09.2021 [5], gesichtet.

5.3.1.3 Zusammenfassung der Datenerhebungen

Durch die verschiedenen Rechenschritte wurde insgesamt 1 Datenerhebung im für die AbD relevanten Anwendungsgebiet identifiziert (siehe Tabelle 3). Dabei handelt es sich um die placebokontrollierte Studie JAKARTA, die auch Gegenstand der Nutzenbewertung von Fedratinib war.

Tabelle 3: Identifizierte Datenerhebungen für Fedratinib

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Zulassungsunterlagen der EMA/FDA	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	G-BA-Unterlagen
Abgeschlossene Datenerhebungen			
JAKARTA	ja [10]	ja [17,18]	ja [14-16]
EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss			

5.3.2 Charakterisierung der Datenerhebungen

Laufende und geplante Datenerhebungen zu Fedratinib aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden

Durch die Recherche wurden keine laufenden oder geplanten Datenerhebungen im für die AbD relevanten Anwendungsgebiet identifiziert.

Abgeschlossene Datenerhebungen

Pivotal Studie JAKARTA

Die Studie JAKARTA ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, 3-armige Phase-III-Studie. Die Patientinnen und Patienten wurden bei Vorliegen einer PMF, Post-ET-MF oder Post-PV-MF mit Splenomegalie im Verhältnis 1:1:1 auf die 3 Arme (Fedratinib 400 mg/Tag, Fedratinib 500 mg/Tag oder Placebo) randomisiert. Die Dosierung von 500 mg/Tag entspricht nicht der Zulassung [9]. Die Patientinnen und Patienten wiesen ein Intermediärrisiko-2 oder Hochrisikoprofil entsprechend der DIPSS-Klassifikation auf und waren nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt.

Die Studie JAKARTA war Gegenstand der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V [5,19]. Das gesamte Studienprogramm zu Fedratinib wurde nach einem Clinical Hold Memorandum der FDA vorzeitig gestoppt. Aus der Studie JAKARTA lassen sich einerseits aufgrund des fehlenden Vergleichs gegenüber Ruxolitinib und andererseits aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer keine Aussagen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

5.3.3 Konsequenzen aus den vorliegenden Datenerhebungen

Die abgeschlossene Studie JAKARTA eignet sich aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung. Laufende oder geplante Datenerhebungen im relevanten Anwendungsgebiet wurden nicht identifiziert. Insgesamt liegen keine für die AbD relevanten Datenerhebungen zu Fedratinib vor.

5.4 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Die im Rapid Report A19-43 des IQWiG dargestellte Analyse der Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V hat ergeben, dass neben der studienindividuellen Datenerhebung insbesondere Register eine geeignete Datenquelle für eine Abd darstellen können [3]. Voraussetzung hierfür ist, dass das jeweilige Register die notwendigen Daten in ausreichender Qualität zur Verfügung stellen kann. Dies umfasst neben der Datenerhebung u. a. die Planung, Auswertung und Publikation der Ergebnisse der zugehörigen Registerstudie. Eine Registerstudie in einem geeigneten Register stellt eine strukturierte Umsetzung der Abd dar.

Nachfolgend wird zunächst das Ergebnis der Suche nach potenziell geeigneten Registern für die Abd beschrieben (Abschnitt 5.4.1). Die so identifizierten Register werden in Abschnitt 5.4.2 charakterisiert. Die Prüfung der identifizierten Register hinsichtlich ihrer Eignung für eine Abd zu Fedratinib zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3b SGB V ist in Abschnitt 5.4.3 beschrieben.

5.4.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern

Durch die Suche wurden 4 Register identifiziert, in die Patientinnen und Patienten in der Indikation PMF, Post-PV-MF und Post-ET-MF eingeschlossen werden (siehe Tabelle 4). Die Dokumentation der Informationsbeschaffung findet sich in Anhang A und Anhang B.

Tabelle 4: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern

	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Eintrag in Studienregister	Sonstige Dokumente
Identifizierte Indikationsregister			
German Study Group für Myeloproliferative Neoplasien (GSG-MPN) Register (früher MPN-SAL und MPN-SG)	nein	ja [20]	ja [21-23]
Klinische Krebsregister Deutschland	nein	nein	ja [24-28]
European Registry for Myeloproliferative Neoplasms: towards a better understanding of Epidemiology, Survival and Treatment (ERNEST)	nein	ja [29]	ja [30]
Freiburger MPN-Register	nein	ja [31]	nein

5.4.2 Charakterisierung der Register

German Study Group for Myeloproliferative Neoplasms (GSG-MPN)

Das Register der German Study Group for Myeloproliferative Neoplasms (GSG-MPN) entstand im Februar 2015 im Zuge des Zusammenschlusses der beiden deutschen Studiengruppen MPN Studienallianz Leukämie und MPN Study Group zur GSG-MPN. An das Register ist zudem eine Biomaterialbank angeschlossen [23].

Das GSG-MPN-Register ist ein Indikationsregister. Es umfasst Patientinnen und Patienten mit einer BCR-ABL1-negativen myeloischen Neoplasie, die zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung und unabhängig vom Therapiestatus eingeschlossen werden. Auch Patientinnen und Patienten mit einer PMF, Post-PV-MF und Post-ET-MF werden in dem Register erfasst. Die Datenerhebung erfolgt sektorübergreifend in derzeit 74 deutschen Zentren (26 Unikliniken, 27 Krankenhäuser und 21 Praxen).

In das Register wurden bis Ende April 2022 insgesamt 4834 Patientinnen und Patienten mit einer Myeloproliferativen Neoplasie (MPN) dokumentiert. Davon weisen 74 eine Post-ET-MF, 38 eine Post-PV-MF und 494 eine PMF auf. Die Dokumentation erfolgt seit Mai 2012.

European Registry for Myeloproliferative Neoplasms (ERNEST)

Das ERNEST-Register wird von der European LeukemiaNetcollaboration betrieben. Es soll Informationen zur Epidemiologie der MPN sowie zum Überleben und zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit MPN generieren. Dokumentiert sind Daten von Patientinnen und Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF. Das Register wurde ursprünglich als prospektives, epidemiologisches Register aufgesetzt und umfasst 578 Patientinnen und Patienten (Stand November 2021).

Freiburger MPN-Register

Das vom Universitätsklinikum Freiburg gesponserte Register umfasst Patientinnen und Patienten mit BCR-ABL negativer MPN der folgenden Entitäten: PMF, PV, ET, Post-PV-MF und Post-ET-MF, systemische Mastozytosen, unklassifizierbare myeloproliferative Neoplasien und akute myeloische Leukämie (AML) sekundär zu den genannten MPNs. Das Register soll dazu dienen, die klinische und experimentelle Erforschung der MPN voranzubringen und neue Diagnostik- und Therapiestrategien zu entwickeln. Es sollen Merkmale der Patientinnen und Patienten sowie klinische und biologische Merkmale der Erkrankung erfasst und Biomaterialien für molekularbiologische Fragestellungen asserviert und analysiert werden.

Klinische Krebsregister Deutschland

Da es sich bei der Myelofibrose um eine maligne Erkrankung handelt, werden die Patientinnen und Patienten auch in den Klinischen Krebsregistern Deutschland erfasst. Durch das Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz [KFRG]) wurden alle Bundesländer dazu verpflichtet, die klinische Krebsregistrierung landesgesetzlich zu verankern und [32] einzurichten. Die klinischen Krebsregister sollen daher grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten in Deutschland mit einer Krebserkrankung umfassen. Durch die länderspezifische Umsetzung bestehen jedoch Unterschiede in den Strukturen der Krebsregister: Teilweise wurden die bestehenden epidemiologischen Krebsregister zu einem klinischen Krebsregister erweitert, es erfolgte ein Zusammenschluss bereits bestehender einrichtungsbezogener klinischer Krebsregister zu einem gemeinsamen klinischen Krebsregister oder es wurden komplett neue Strukturen geschaffen. Für die Harmonisierung der Daten und eine strukturierte

Zusammenarbeit der Landeskrebsregister wurde ein Expertengremium (Plattform § 65c) gegründet [33]. In den Registern sollen Daten zum Auftreten, der Behandlung und den Verlauf von Krebserkrankungen in der ambulanten und stationären Versorgung erfasst werden.

5.4.3 Beurteilung der Eignung der identifizierten Register als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

5.4.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register

Kontaktaufnahme und Videomeeting mit Registerbetreibern

Für die Beurteilung der Register hinsichtlich ihrer Eignung als Datenquelle für eine AbD wurden zunächst die öffentlich verfügbaren Informationen gesichtet. Daraufhin wurden die Registerbetreiber des GSG-MPN-Registers zu einem Videomeeting eingeladen, in dem erste Punkte, z. B. zu Umfang und Erweiterungsmöglichkeit der Dokumentation zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, abgefragt wurden. Die Registerbetreibenden des ERNEST- und des Freiburger MPN-Registers wurden per Mail kontaktiert, um Informationen zum aktuellen Stand der Register zu erfragen. Auf eine Anfrage an den Verbund der Klinischen Krebsregister Deutschland wurde aufgrund ihres derzeitigen Entwicklungsstandes verzichtet (siehe Abschnitt 5.4.3.2).

Fragebogen zu potenziell geeigneten Registern

Im Anschluss an das Videomeeting wurden die Kontaktpersonen des GSG-MPN-Registers mittels Fragebogen um weiterführende Informationen gebeten.

Der Fragebogen bestand aus insgesamt 3 Teilen. Abgefragt wurden Angaben zu allgemeinen Dateninhalten und Prozessen, zur Qualitätssicherung sowie spezifische Punkte für die Bearbeitung der vorliegenden Fragestellung.

Der ausgefüllte Fragebogen des GSG-MPN-Registers ist in Anhang C aufgeführt. Neben dem Fragebogen wurde auch das Registerprotokoll durch die Registerbetreibenden übermittelt.

5.4.3.2 Eignungsprüfung unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register

Gemäß Rapid Report A19-43 des IQWiG lassen sich national und international weitgehend übereinstimmende Qualitätskriterien für Register ableiten [3]. Diese Qualitätskriterien wurden der Eignungsprüfung der potenziell geeigneten Indikationsregister zugrunde gelegt. Darüber hinaus wurde geprüft, ob der in den Registern erhobene Datenbestand in Umfang, Inhalt und Qualität ausreichend für die geplante AbD zu Fedratinib ist. In Anhang D ist eine Einschätzung zur Erfüllung dieser Qualitätskriterien für das GSG-MPN-Register dargestellt.

ERNEST

Auf Anfrage haben die Registerbetreibenden mitgeteilt, dass seit 2014 keine neuen Patientinnen und Patienten im ERNEST-Register erfasst werden. Derzeit läuft eine weitere Aktualisierung der Datensätze der bereits registrierten Patientinnen und Patienten.

Da das ERNEST-Register nicht mehr offen für die Rekrutierung weiterer Patientinnen und Patienten ist, kommt es nicht als primäre Datenquelle für die AbD infrage.

Freiburger MPN-Register

Das Freiburger MPN-Register erfasst primär Basisdaten und Informationen zur Erkrankung der behandelten Patientinnen und Patienten. Da es derzeit keine umfassenden Daten zur Therapie und dem Krankheitsverlauf enthält, eignet sich das Register in seiner jetzigen Form nicht als primäre Datenquelle für die Durchführung der AbD.

Klinische Krebsregister in Deutschland

Wie bereits in dem Konzept zur AbD von Brexucabtagen autoleucel [34] beschrieben, werden in den Klinischen Krebsregistern Deutschland prinzipiell alle Krebspatientinnen und -patienten in Deutschland und somit auch solche mit einer PMF, Post-ET-MF und Post-PV-MF erfasst. In seiner derzeitigen Form eignen sich die Klinischen Krebsregister jedoch nicht als primäre Datenquelle für die AbD zu Fedratinib. Insbesondere der gesetzlich festgelegte Basisdatensatz [25] ist für die AbD nicht umfassend genug. Ein Erweiterungsmodul für MPN liegt nicht vor. Darüber hinaus gibt es derzeit aufgrund der länderspezifischen Vorgaben keine einheitlichen Melde- bzw. Erhebungszeitpunkte. Wie auch im Konzept zu Brexucabtagen autoleucel ausgeführt, kann sich die Einschätzung zur Eignung der Klinischen Krebsregister als Datenquelle für eine AbD langfristig durch das Gesetz zur Zusammenführung der Krebsregisterdaten ändern [34,35].

GSG-MPN-Register

Das GSG-MPN-Register ist als Indikationsregister auf Basis der vorliegenden Informationen prinzipiell als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a SGB V zu Fedratinib geeignet, sofern noch bestehende Limitationen behoben werden.

Die Zentren werden in der Datenerhebung geschult. Die Datenerhebung erfolgt longitudinal und wichtige Verlaufsp Parameter wie die Symptomatik und das Milzvolumen werden dokumentiert. Die Zeitpunkte für die Datenerhebungen zur Mortalität und Morbidität erfolgen zu einheitlichen Zeitpunkten, derzeit 1-mal jährlich. Patientinnen und Patienten werden bis zum Tod, dem Widerruf der Einwilligung oder Lost to Follow-up nachbeobachtet. Es existiert sowohl ein Registerhandbuch als auch ein Codierhandbuch. Prozess- und Definitionsänderungen werden systematisch dokumentiert.

Um die wissenschaftliche Unabhängigkeit zu wahren, werden Auswertungen nur auf Anfrage und nach anschließender Genehmigung durch ein wissenschaftliches Komitee durchgeführt. Die mittelfristige Finanzierung des Registers wird derzeit jedoch als unklar beschrieben. Neben

der sicherzustellenden langfristigen Finanzierung bestehen beim GSG-MPN-Register im Hinblick auf eine AbD zu Fedratinib noch Limitationen, die vor der Nutzung des Registers als primäre Datenquelle für die AbD behoben werden sollten. Die für die AbD erforderlichen Anpassungen werden nachfolgend beschrieben.

Abgrenzung von mit Fedratinib und Ruxolitinib behandelten Patientinnen und Patienten

Derzeit wird im Register nur die Therapie mit einem JAK-2-Inhibitor dokumentiert und nicht zwischen Fedratinib und Ruxolitinib differenziert. Zur Abgrenzung der Interventions- und Kontrollgruppe ist eine arzneistoffspezifische Dokumentation jedoch zwingend erforderlich und muss vor dem Start der AbD ermöglicht werden. Durch die zusammenfassende Dokumentation steht die Nutzung retrospektiver Daten des Registers unter dem Vorbehalt, dass sicher nachdokumentiert werden kann, welche Patientinnen und Patienten Fedratinib bzw. Ruxolitinib erhalten haben.

Vollzähligkeit

Die Registerbetreibenden gehen von geschätzten 800 neu erkrankten Patientinnen und Patienten pro Jahr in Deutschland aus und geben an, circa 20 % (also ca. 160) dieser Patientinnen bzw. Patienten im Register zu erfassen (Anhang C). Unabhängig von abweichenden Abschätzungen zur Inzidenz der Myelofibrose [36] (siehe auch Abschnitt 5.4.3.2) ist absehbar, dass diese Anzahl nicht ausreichend ist, um eine AbD gemäß § 35a SGB V zu Fedratinib in einem angemessenem Zeitraum durchzuführen (siehe auch Abschnitt 5.5.2). Die Einschlussquote und damit verbunden auch die Anzahl der teilnehmenden Zentren müsste daher deutlich erweitert werden.

Erhebung patientenberichteter Endpunkte (Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität), Erhebungszeitpunkte

Patientenberichtete Endpunkte wie die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität sind für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von großer Bedeutung, insbesondere auch im vorliegenden Fall einer nicht kurativen Therapiesituation.

Die Symptomatik wird im Register auf Basis des Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF)-Fragebogens [37] 1-mal jährlich erhoben. Dem Fragebogen wurden zusätzliche Items zur Symptomatik sowie eine Frage zur „allgemeinen Lebensqualität“ hinzugefügt.

Für die Erhebung der Symptomatik sollten unter Einbindung von Patientinnen und Patienten validierte Fragebogen eingesetzt werden. Es ist unklar ob die im Register eingesetzte Version des MPN-SAF diese Voraussetzung erfüllt. Für den erweiterten MPN-SAF liegt derzeit keine Validierungspublikation vor. Da im MPN-SAF die Fatigue nur mit einem einzigem globalen Item abgefragt wird, sollte geprüft werden, zusätzlich ein spezifisches Instrument wie den Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue [38] oder den Brief Fatigue Inventory (BFI) [39] zu erheben.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird im Register durch eine einzelne Frage zur „allgemeinen Lebensqualität“ adressiert. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist jedoch ein komplexes Konstrukt, das nicht mit einer einzelnen Frage abgebildet werden kann. Die Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sollten mithilfe validierter Fragebogen wie bspw. dem Functional Assessment of Cancer Therapy - General (FACT-G) [40] oder dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30 EORTC QLQ-30 [41] (für onkologische Erkrankungen) erhoben werden.

Eine nur 1-mal jährliche Erhebung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist schließlich nicht ausreichend, um aussagekräftige Daten über den Verlauf der Erkrankung unter Therapie zu generieren. Erhebungen sollten mehrfach im Jahr, idealerweise gekoppelt an Visiten und damit in standardisierten Intervallen erfolgen.

Erhebung unerwünschter Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse (UEs) werden derzeit nicht im GSG-MPN-Register erhoben. Für die notwendige Abwägung von Nutzen und Schaden von Fedratinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die Erhebung von UEs jedoch erforderlich. Dies erscheint im vorliegenden Fall umso wichtiger, da mögliche Unterschiede zwischen Fedratinib und Ruxolitinib vorrangig in spezifischen UE-Endpunkten postuliert werden (siehe Abschnitt 5.5.2).

Für die AbD ist es daher erforderlich, dass das GSG-MPN-Register um die standardisierte Erhebung von UEs zu festen Erhebungszeitpunkten erweitert wird. Dazu gehören Gesamtraten schwerer und schwerwiegender UEs sowie definierte spezifische UEs. Die spezifischen UEs sollten sowohl Fedratinib als auch Ruxolitinib adressieren und idealerweise mit dem MedDRA-System kodiert werden.

Erhebung von Confoundern

Im GSG-MPN-Register werden als potenzielle Confounder laut Auskunft der Registerbetreibenden die Krankheitsdauer, Krankheitsschwere in Form von Risiko Scores, Alter sowie Komorbiditäten, Symptomlast, Milzgröße, Gewicht und BMI berücksichtigt (siehe Anhang C).

Für die Durchführung eines nicht randomisierten Vergleichs ist es erforderlich, vorab die wichtigen Confounder (inklusive wichtiger Wechselwirkungen) zu identifizieren und in angemessener Form im Modell zu berücksichtigen. Eine vollständige Erhebung der relevanten Confounder ist daher in der geplanten Registerstudie zu gewährleisten (siehe Abschnitt 5.5.3).

Die im Register dokumentierten Confounder wurden nach Angaben der Registerbetreibenden anhand der gängigen Leitlinien und im Austausch mit dem Expertenpanel der Studiengruppe identifiziert (siehe Anhang C). Inwiefern dieser Identifikation auch eine systematische Literaturrecherche zugrunde liegt, ist aus den Angaben nicht ersichtlich. Es erscheint daher sinnvoll, vorab im Zuge der Erstellung des Protokolls und des SAP der Registerstudie mittels Literaturrecherche und erneuter Einbindung des Expertenpanels zu klären, ob weitere Confounder für die Fragestellung des Vergleichs von Fedratinib und Ruxolitinib in der für die

AbD relevanten Population relevant sind und daher im Datensatz ergänzt werden müssen [3,42].

Sicherstellung der Richtigkeit der Daten

Im Hinblick auf die Datenqualität werden im GSG-MPN-Register derzeit insbesondere die Standardisierung der Erhebung, die Schulung der in den Zentren verantwortlichen Personen, Plausibilitätsprüfungen sowie IT-gestützte Prüfungen eingesetzt. Dies stellt eine sinnvolle Kombination dar und erhöht die Wahrscheinlichkeit einer hohen Datenqualität [3].

Die Registerbetreibenden geben an, dass eine Source Data Verification mit einer Erhöhung des personellen Aufwands möglich wäre.

Für die anwendungsbegleitende Datenerhebung wäre eine Source Data Verification anhand einer Stichprobe von z. B. 5 % oder 10 % der Datensätze sinnvoll [3]. Die Überprüfung kann sich mit Blick auf die AbD auf die für die AbD relevanten Datenfelder beschränken. Eine solche Überprüfung sollte idealerweise vor Beginn der prospektiven Datenerhebung stattfinden, z. B. parallel zur Entwicklung des Protokolls und des SAP für die Registerstudie, da dann etwaige systematische Fehler vorab identifiziert und behoben werden können. Sollte dies nicht möglich sein, wäre eine Überprüfung parallel zur Datenerhebung sinnvoll, da damit die Qualität der später resultierenden Daten abgeschätzt werden kann.

5.5 Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b SGB V

5.5.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

5.5.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Aus der Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung wird deutlich, dass die Erhebung vergleichender Daten notwendig ist. Der Nutzen und Schaden von Fedratinib soll im Vergleich mit Ruxolitinib untersucht werden. Unter der Einschränkung von § 35a SGB V Abs. 3b kommt dafür nur eine indikationsbezogene Datenerhebung ohne Randomisierung infrage [3].

Da der nicht randomisierte Vergleich zweier Arzneimittel ohnehin potenziell hoch verzerrt ist, sollten zusätzliche potenziell verzerrende Faktoren vermieden werden. Dazu gehört z. B. die Verwendung unterschiedlicher Datenquellen für die Vergleichsgruppen, aber auch die Verwendung von Daten unterschiedlicher Qualität innerhalb einer Datenquelle. Letzteres könnte sich z. B. ergeben, wenn für die Vergleichsgruppe auf (unzureichende) retrospektive Daten zurückgegriffen wird, während für Fedratinib qualitativ hochwertigere prospektive Daten herangezogen werden.

Da bisher keine UE-Erfassung im GSG-MPN-Register erfolgt, kommt für die AbD zu Fedratinib primär eine prospektive vergleichende Datenerhebung infrage. Ob endpunktspezifisch (z. B. für die Mortalität) auch auf retrospektive Daten zurückgegriffen werden kann, ist insbesondere davon abhängig, ob die bereits vorliegenden Daten wie folgt ergänzt werden können (siehe Abschnitt 5.4.3.2):

- verlässliche arzneistoffspezifische Dokumentation der JAK-2-Inhibitor-Therapie (Unterscheidung zwischen Fedratinib und Ruxolitinib)
- ggf. Erweiterung um relevante Confounder, die durch die systematische Literaturrecherche identifiziert werden
- Source Data Verification in angemessenem Umfang

5.5.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Primäre Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Für eine zeitnahe anwendungsbegleitende Datenerhebung erscheint derzeit das GSG-MPN-Register die am besten geeignete primäre Datenquelle zu sein (siehe Abschnitt 5.4.3), sofern die in Abschnitt 5.4.3.2 beschriebenen Erweiterungen umgesetzt werden.

Einbindung weiterer Register

Die anwendungsbegleitende Datenerhebung kann durch die Einbindung weiterer (internationaler) Register unterstützt werden. Voraussetzung hierfür ist, dass die im jeweiligen Register erhobenen Daten von Umfang und Qualität den Anforderungen an die AbD entsprechen und eine Auswertung gemäß den Anforderungen an die AbD durchgeführt und für die Nutzenbewertung bereitgestellt werden kann. Eine weitere Voraussetzung ist, dass die Versorgung in dem Land, in dem die Daten erhoben werden, der Versorgung in Deutschland ausreichend ähnlich ist bzw. die aus diesem Register gewonnenen Erkenntnisse auf die Situation in Deutschland übertragbar sind.

Datenerhebung und Datenauswertung

Ausgangspunkt für die Datenerhebung und Datenauswertung sollten auch für Register, die als zusätzliche Datenquellen herangezogen werden, das finalisierte Protokoll und der finalisierte SAP für die Registerstudie zum Zwecke der AbD sein.

Ob die im jeweiligen Register erhobenen Daten den Anforderungen für die AbD entsprechen, sollte durch Abgleich der im Protokoll zur Registerstudie formulierten Anforderungen mit dem jeweiligen Registerprotokoll geprüft werden. Es sollte zudem anhand der allgemeinen Qualitätskriterien für Register (siehe [3]) geprüft werden, ob durch entsprechende Schritte wie z. B. Schulung, Plausibilisierung und Querys das Ziel einer hohen Datenqualität im Register unterstützt wird.

Um die Einbindung internationaler Register zu erleichtern, kann auf die Übermittlung von Individualdaten aus diesen Registern verzichtet werden. Stattdessen können die Auswertungen aus unterschiedlichen Registern metaanalytisch zusammengefasst werden [43]. Die Auswertung sollte für das jeweilige Register anhand des SAP zur Registerstudie für die AbD durchgeführt werden. Die Auswertung soll die Fragestellung(en) der AbD (Vergleich von Fedratinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) adressieren. Die alleinige Bereitstellung von Verlaufsdaten zu einzelnen Therapieoptionen (z. B. nur zu Fedratinib) ist nicht sinnvoll.

Zur Unterstützung des Prozesses der Datenharmonisierung sowohl bei der Datenerhebung als auch bei der Datenauswertung ist es sinnvoll, die in Fortier 2017 beschriebenen Maelstrom Guidelines für die Harmonisierung retrospektiver Daten analog anzuwenden [44].

5.5.2 Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Unter der Annahme, dass das GSG-MPN-Register nach entsprechender Anpassung die primäre Datenquelle für die AbD darstellt, werden nachfolgend allgemeine Aspekte beschrieben, die bei einer Planung einer AbD für Fedratinib beachtet werden sollten.

Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Die Dauer der AbD umfasst 2 Aspekte. Zum einen geht es um die Dauer der Beobachtung der einzelnen Patientinnen und Patienten, die sicherstellen soll, dass relevante Endpunkte in der vorliegenden Indikation und Anwendungssituation beurteilt werden können. Dies umfasst z. B. die Überlebenszeit sowie die Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität während und nach der jeweiligen Therapie. Zum anderen geht es um die generelle Dauer der Datenerhebung in der Patientenpopulation, die notwendig ist, um genügend Patientinnen und Patienten bzw. Ereignisse (die notwendige Fallzahl) einzuschließen bzw. zu beobachten und so aussagekräftige Daten für eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu sammeln.

Die Anforderung an die patientenbezogene Beobachtungsdauer hängt von der jeweiligen Fragestellung ab, die mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung adressiert werden soll. So kann die Frage, ob eine Besserung der Symptome unter den Therapiealternativen erreicht werden kann, mit einer kürzeren individuellen Beobachtungsdauer beantwortet werden als die, ob sich die Nachhaltigkeit der erreichten geringeren Symptomlast zwischen den Therapiealternativen unterscheidet.

In der vorliegenden Fragestellung leiden die Patientinnen und Patienten an einer zum Tode führenden Erkrankung. Ein Therapieziel ist somit die Verlängerung der Überlebenszeit. Zugelassen sind sowohl Fedratinib als auch Ruxolitinib zur symptomatischen Therapie und beim Vorliegen einer Splenomegalie [8,9]. Neben dem Gesamtüberleben stellt die Symptomreduktion somit einen relevanten Endpunkt dar.

Erste Beobachtungen lassen vermuten, dass die Symptomreduktion unter Ruxolitinib nach circa 3 Jahren bei einem Teil der behandelten Patientinnen und Patienten nachlässt [6,7]. Zur Beobachtung möglicher Effekte auf die langzeitigen Therapieeffekte sollten die Patientinnen und Patienten daher mindestens 3 Jahre nachbeobachtet werden.

Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Aus einer nicht randomisierten Studie kann aufgrund potenziell unbekannter Confounder aus den in der Studie beobachteten Effekten erst ab einer bestimmten Effektstärke eine Aussage zum Nutzen oder Schaden einer Intervention abgeleitet werden. Eine (positive oder negative) Aussage zum Nutzen oder Schaden ergibt sich dann, wenn das Konfidenzintervall für den beobachteten Effekt ober- bzw. unterhalb einer zu definierenden Schwelle liegt (Test auf

verschobene Nullhypothese). Da für die AbD die Erfüllung umfangreicher Qualitätsanforderungen Voraussetzung für die Betrachtung der Effekte ist, sollte dieser Schwellenwert deutlich unterhalb des Wertes für den „dramatischen Effekt“ (relatives Risiko von 5 bis 10 [45]) liegen, z. B. in einem Bereich von 2 bis 5 für das relative Risiko (bzw. 0,2 bis 0,5 bei mortalitätssenkenden Interventionen). Die konkrete Schwelle ergibt sich durch die Qualität der Daten im Einzelfall, u. a. durch das Wissen über relevante Confounder. Je nach Datenlage ist eine solche Schwelle auch endpunktspezifisch, z. B. aufgrund fehlender Verblindung der Therapien oder unterschiedliche Verzerrungsrichtung für positive bzw. negative Effekte, anzuwenden.

Wie beschrieben stellen das Gesamtüberleben und die Symptomreduktion sinnvolle Endpunkte der AbD dar. Da aktuell jedoch nur sehr wenige Daten zu Fedratinib vorliegen, kann derzeit keine konkretisierte Abschätzung des Umfangs der AbD für diese Endpunkte dargestellt werden. Dies wird im Folgenden näher ausgeführt.

Gesamtüberleben

Durch den vorzeitigen Abbruch des Studienprogramms zu Fedratinib konnten die Patientinnen und Patienten nicht bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache nachverfolgt werden. Daher konnten die a priori geplanten Analysen zu diesem Endpunkt nicht durchgeführt werden [19]. Aussagen über potenziell zu erwartende Effekte für diesen Endpunkt lassen sich somit aus den bislang zu Fedratinib durchgeführten Studien nicht sinnvoll ableiten. Wie beschrieben (siehe Abschnitt 5.3.2) wurden in die pivotalen Studien zudem nur Patientinnen und Patienten mit einem Intermediär-2- oder Hochrisikoprofil eingeschlossen. Da die verwendeten Scores zur Risikostratifizierung auch Prognosen in Bezug auf das Gesamtüberleben geben und die Patientinnen und Patienten mit einem Intermediär-2- oder Hochrisikoprofil ein höheres Risiko aufweisen früher zu versterben, als Patientinnen und Patienten mit einem Niedrigrisiko- bzw. Intermediär-1-Risikoprofil [7,46], lassen sich auf Basis der vorliegenden Daten keine sinnvollen Effekt- bzw. Fallzahlschätzungen für den Endpunkt Gesamtüberleben für die AbD ableiten. Es erscheint jedoch prinzipiell sinnvoll, einen möglichst langen Beobachtungszeitraum für den Endpunkt Gesamtüberleben anzustreben und daher die endpunktspezifische Verwendung retrospektiver Daten zu prüfen (siehe Abschnitt 5.5.1.1).

Symptomatik

Es gibt unterschiedliche Instrumente, mit denen die Symptomatik bei Patientinnen und Patienten mit Myelofibrose gemessen werden kann. In der Studie JAKARTA wurden der MPN-SAF und der Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF) eingesetzt [14]. Aufseiten von Ruxolitinib liegen für die COMFORT-I Studie ebenfalls Daten zur Krankheitssymptomatik mittels MFSAF vor [47]. In beiden Studien wurde das Symptomansprechen mittels MFSAF nach 24 Wochen als $\geq 50\%$ ige Reduktion im Total Symptom Score (TSS) für 6 charakteristische Krankheitssymptome operationalisiert.

In der Studie JAKARTA erreichten am Ende der 24-wöchigen Beobachtungszeit 40,4 % der Patientinnen und Patienten eine $\geq 50\%$ Reduktion im TSS, während der Anteil unter

Ruxolitinib in der Studie COMFORT-I bei 45,1 % lag. Diese Ereignishäufigkeiten unterscheiden sich nur geringfügig und damit nicht einer Größenordnung, in der für einen nicht randomisierten Vergleich von hinreichend großen Effekten für diesen Endpunkt ausgegangen werden kann.

Darüber hinaus kann die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Zulassungsstudien auch für den Endpunkt Symptomatik aufgrund der auf Intermediär-2- oder Hochrisikoprofil eingeschränkten Patientenpopulation eingeschränkt sein, da in die Berechnung des Risikoscores nach IWG-MRT auch das Vorliegen konstitutioneller Symptome einfließt [46,48]. Patientinnen und Patienten, bei denen konstitutionelle Symptome vorliegen, werden somit mit einer größeren Wahrscheinlichkeit als Intermediärrisiko-2- bzw. Hochrisikopatientinnen und -patienten klassifiziert, als Patientinnen und Patienten ohne konstitutionelle Symptome. Inwiefern sich die Ergebnisse im Endpunkt Symptomansprechen auf das Patientenkollektiv der AbD (Niedrigrisiko-Intermediär-1 und -2 sowie Hochrisikoprofil) übertragen lässt, kann auf Basis der limitierten Datenlage derzeit nicht abgeschätzt werden.

Unerwünschte Ereignisse (UEs)

In der Literatur werden Hinweise auf ein klinisch relevantes Infektionsrisiko durch Ruxolitinib diskutiert [49]. Auch in der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung von Fedratinib wurden Infektionen unter Ruxolitinib-Behandlung und ein möglicher Unterschied zwischen Fedratinib und Ruxolitinib bei der Infektionsrate diskutiert [6].

In der Studie COMFORT-1 zeigte sich im Ruxolitinib-Arm bei 9 % der Patientinnen und Patienten ein schweres unerwünschtes Ereignis (SUE) in der Systemorganklasse (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen [50]. Im Fedratinib-Arm der Studie JAKARTA zeigt sich bei 3,1 % der Patientinnen und Patienten ein SUE in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen [15].

Zur Annäherung an die Frage, ob eine AbD prinzipiell sinnvoll durchführbar ist, werden basierend auf den Ergebnissen für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE, System Organ Class [SOC]) aus den Studien COMFORT-1 und JAKARTA 2 Szenarien erläutert. Diese Szenarien beruhen auf der Annahme einer Vollerhebung (Szenario 1) bzw. einer Erfassung von 50% aller Neuerkrankten in Deutschland (Szenario 2). Gemäß des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Fedratinib wird davon ausgegangen, dass jährlich ca. 2000 Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwarten sind [5]. Geht man von einem Anteil von ungefähr 20 % der Patientinnen und Patienten aus, für die eine Therapie mit Ruxolitinib nicht geeignet ist, ergibt sich eine jährliche Patientenzahl vor ca. 1600 Patientinnen und Patienten. Für die Rekrutierungszeit wird von einem Zeitraum von 3 Jahren ausgegangen.

Angenommen werden übliche Werte für das Signifikanzniveau ($\alpha = 5 \%$, 2-seitiger Test) und die Power (80 %), sowie eine verschobene Nullhypothese $RR = 0,5$. Als mögliche Ausgangsbasis wird der Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE, SOC) in

Betracht gezogen. Dabei wird von einem Ereignisanteil von 9 % unter Ruxolitinib ausgegangen [50].

Im Szenario der Vollerhebung (Szenario 1) ist bei 3 Jahren Rekrutierungszeit von einem Stichprobenumfang von 4800 Patientinnen und Patienten auszugehen. Unter diesem Stichprobenumfang muss eine Effektstärke von mindestens $RR = 0,35$, entsprechend einem Anteil von 3,2 % unter Fedratinib, vorliegen, um einen Vorteil von Fedratinib unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese abzuleiten.

Geht man von einer Erfassung von 50 % aller Neuerkrankten und einem Rekrutierungszeitraum von 3 Jahren aus (Szenario 2), kann eine Stichprobengröße von 2400 Patientinnen und Patienten erreicht werden. In diesem Szenario muss eine Effektstärke von mindestens $RR = 0,29$, entsprechend einem Anteil von 2,6 % unter Fedratinib, vorliegen, um einen Vorteil von Fedratinib unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese abzuleiten.

Beide Ereignisraten entsprechen in etwa der in der JAKARTA-Studie beobachteten Ereignisrate von 3,2 % für Fedratinib. Es ist daher sinnvoll, im Falle einer Überlegenheitshypothese von Fedratinib gegenüber Ruxolitinib die AbD primär auf den Nachweis einer geringeren Rate schwerwiegender Infektionen unter Fedratinib auszurichten. Voraussetzung dafür, dass diese AbD dann in einem angemessenen Zeitraum durchgeführt werden kann, ist neben den zuvor beschriebenen Anpassungen (Confounder, Source Data Verification etc.) allerdings eine deutliche Erweiterung der Einschlussquote in das Register.

5.5.3 Auswertung der Daten

Im Rapid Report A19-43 (Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V) sind die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung beschrieben [3].

Erstellung eines statistischen Analyseplans (SAP)

Die Planung der Auswertung für solche Studien und damit auch für die Registerstudie für die AbD zu Fedratinib soll der Planung der Auswertung von vergleichenden Studien mit Randomisierung entsprechen [51]. Dazu gehört ein detaillierter SAP, in dem insbesondere vorab festgelegt wird,

- welche statistischen Methoden und Modelle zur Anwendung kommen,
- welche Verfahren und Kriterien bei der Modellauswahl und -anpassung verwendet werden,
- in welchem Umfang und aus welchen Gründen fehlende Daten zu erwarten sind,
- welche Maßnahmen zur Vermeidung fehlender Daten getroffen werden,
- welche Auswertungsstrategien zum Umgang mit fehlenden Daten gewählt werden,

- wie mit unplausiblen Daten und Ausreißern umgegangen wird und
- mit welchen Sensitivitätsanalysen die Robustheit der Ergebnisse überprüft wird.

Allgemeine Anforderungen an die Adjustierung für Confounder

Einen zentralen Aspekt bei vergleichenden Studien ohne Randomisierung stellt die adäquate Adjustierung für Confounder dar, um interpretierbare Schätzungen des interessierenden Effekts zu erhalten. Für eine adäquate Kontrolle für Confounder ist es, unabhängig von der verwendeten Methodik, insbesondere notwendig [52-54],

- vorab alle wichtigen Confounder (inklusive wichtiger Wechselwirkungen) zu identifizieren und in angemessener Form im Modell zu berücksichtigen,
- diese wichtigen Confounder in der Registerstudie vollständig zu erheben,
- die Registerstudie mit einem ausreichenden Stichprobenumfang zu planen, um auch alle wichtigen Confounder modellmäßig verarbeiten zu können,
- das kausale Modell exakt zu beschreiben, z. B. mithilfe kausaler Grafiken,
- die Annahmen des kausalen Modells darzustellen, und
- fundiert z. B. anhand wissenschaftliche Literatur, zu begründen, warum diese Annahmen im konkreten Anwendungsfall zu rechtfertigen sind.

Falls einer oder mehrere dieser wichtigen Confounder im Datenbestand nicht enthalten sind, sollten diese ergänzt werden, da sonst die Auswertungsergebnisse potenziell nicht für eine Nutzenbewertung geeignet sind. Die für die Fragestellungen der AbD relevanten Confounder sollten vorab im Zuge der Erstellung des Protokolls und des SAP der Registerstudie mittels Literaturrecherche und Einbindung von Experten identifiziert werden [3,42]. Die sich daraus für die potenziell geeigneten Indikationsregister ergebenden Konsequenzen sind in Abschnitt 5.4.3.2 beschrieben.

Der minimal benötigte Stichprobenumfang hängt, wie oben angegeben, auch von der Zahl der Confounder ab, für die im Modell adjustiert werden soll. Als Anhaltspunkt sind in der Literatur für Regressionsanalysen bei stetigen Daten mindestens 10 Personen pro Confounder erforderlich [55], bei binären Daten und Überlebenszeitanalysen mindestens 10 Ereignisse pro Confounder [56]. Aufgrund des erforderlichen und erwarteten Stichprobenumfangs stellt dies voraussichtlich keine Hürde für die Durchführung einer AbD zu Fedratinib dar.

Methodisches Vorgehen bei der Adjustierung für Confounder

Von den im Rapid Report A19-43 beschriebenen methodischen Ansätzen erscheint die Propensity-Score-Methode aufgrund der in A19-43 beschriebenen Eigenschaften im vorliegenden Fall die am besten geeignete Methode für die Adjustierung für Confounder zu sein. Dabei sind unter anderem die Aspekte Positivität, Überlappung und Balanciertheit zu beachten [3].

- Für die Positivität müssen die Einschlusskriterien der Registerstudie für alle Patientinnen und Patienten sowohl die Anwendungsvoraussetzungen für Fedratinib als auch für Ruxolitinib umfassen. Denn dies ist die Mindestanforderung dafür, dass beide Therapieoptionen zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung eine potenzielle Therapieoption darstellen.
- Wie stark die Überlappung und die Balanciertheit der Gruppen nach Anwendung der Propensity Score Methode sind, hängt zunächst von dem gewählten Modell zur Bildung des Propensity Scores ab. Sie kann aber auch durch „Trimmen“ (Ausschluss von Patientinnen und Patienten in sich nicht überlappenden Bereichen des Propensity Scores) und die Methodik zur Adjustierung beeinflusst werden. Die sich ausreichend überlappende und ausreichend balancierte Patientenpopulation ist letztlich diejenige Population, für die die geschätzten Effekte unter Anwendung des Propensity Scores gelten. Daher ist diese Population genau zu beschreiben, und es ist zu untersuchen, ob diese die für die ursprüngliche Fragestellung gewählte Population ausreichend abbildet.
- Welche Methode im vorliegenden Anwendungsfall die am besten geeignete ist, lässt sich vermutlich erst anhand der konkreten Datensituation entscheiden, da unterschiedliche Methoden zu unterschiedlich starker Überlappung oder Balanciertheit führen können [57]. Allerdings kann und sollte im SAP die Entscheidungsstruktur für die Auswahl des Verfahrens beschrieben werden. Dazu gehören z. B. das notwendige Mindestmaß der Überlappung und der Balanciertheit. Darüber hinaus sollten Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Propensity-Score-Methoden durchgeführt werden, sofern diese ebenfalls das notwendige Mindestmaß der Überlappung und Balanciertheit erfüllen.
- Es besteht die Möglichkeit, dass kein Propensity-Score-Verfahren gefunden werden kann, mit dem eine ausreichende Überlappung und eine ausreichende Balanciertheit der zu vergleichenden Gruppen erreicht werden kann. In einem solchen Fall ist der Versuch einer Effektschätzung mithilfe von Propensity Scores – oder auch anderen Regressionsmodellen – nicht sinnvoll. Die Fragestellung muss dann überdacht werden. Ggf. muss dabei festgestellt werden, dass der Datensatz für die geplante Analyse (d. h. im vorliegenden Fall die [Teil-]Fragestellung der AbD) nicht geeignet ist [58].

Berücksichtigung „historischer“ Daten zu Ruxolitinib

Wie in Abschnitt 5.5.1.1 beschrieben, ist aufgrund des bisherigen Dokumentationsumfangs in dem potenziell geeigneten Indikationsregister nicht davon auszugehen, dass „historische“ Daten derzeit in ausreichender Qualität vorliegen und höchstens endpunktspezifisch nach entsprechender Datensatzerweiterung vorliegen werden. Die AbD zu Fedratinib sollte daher primär mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt werden, eine endpunktspezifische Erweiterung um retrospektive Daten jedoch geprüft werden.

Zusammenführung der Ergebnisse aus verschiedenen Registern

Wie in Abschnitt 5.5.1.2 beschrieben, sollten das Protokoll und der SAP für die Registerstudie zur AbD den Ausgangspunkt für die Einbindung weiterer Register darstellen. Die Auswertung kann für jedes Register separat erfolgen, die gemeinsame Auswertung ist als Metaanalyse der einzelnen Registerergebnisse möglich.

Für die Auswertung innerhalb des jeweiligen Registers gelten die in diesem Abschnitt 5.5.3 beschriebenen Grundsätze gleichermaßen.

6 Diskussion

Das vorliegende Konzept zur AbD von Fedratinib wurde zur Umsetzung von § 35a SGB V im G-BA erstellt. Es bildet die Fragestellung in einem PICO ab und enthält Empfehlungen zu Art, Dauer und Umfang der Datenerhebung, zur Methodik und zur Auswertung der Daten aus der Erhebung.

Studien aus Auflagen der Zulassungsbehörden für Nutzenbewertung nicht ausreichend

Ein Bestandteil der Erarbeitung des Konzepts war die Überprüfung der laufenden und geplanten Datenerhebungen zu Fedratinib, die sich aus Auflagen der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden ergeben. Dabei ist das Ziel, zu klären, inwieweit die Fragestellung der Datenerhebung (auch kurzfristig) mithilfe dieser Studien beantwortet werden kann. Im vorliegenden Fall konnten keine laufenden oder geplanten Datenerhebungen im zu interessierenden Anwendungsgebiet identifiziert werden (siehe Abschnitt 5.3.3).

GSG-MPN-Register als primäre Datenquelle für die AbD nach Erweiterungen prinzipiell geeignet

Ein wichtiges Instrument für AbDs sind Indikationsregister, in denen die Datenerhebung als Registerstudie durchgeführt werden kann. Damit die erhobenen Daten in einer Nutzenbewertung zur Quantifizierung des Zusatznutzens beitragen können, müssen in den Registern die notwendigen Daten in ausreichendem Umfang und in ausreichender Qualität erhoben werden, und die Register müssen allgemein anerkannte Qualitätskriterien erfüllen [3]. Das GSG-MPN-Register eignet sich prinzipiell als primäre Datenquelle für die Durchführung der AbD zu Fedratinib im Vergleich mit Ruxolitinib. Eine wichtige Voraussetzung ist jedoch, dass die in Abschnitt 5.4.3.2 beschriebenen Limitationen (insbesondere die arzneistoffspezifische Dokumentation der JAK-2-Inhibitoren und die Dokumentation von UEs) behoben werden. Die Einbindung weiterer (internationaler) Register sollte durch den verantwortlichen pU geprüft werden.

Orientierende Schätzungen zur Dauer und zum Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung werden im Idealfall aus einer Fallzahlschätzung abgeleitet. Im vorliegenden Fall können die notwendige Fallzahl bzw. die hypothetisch nachweisbaren Effektgrößen nur für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE) sinnvoll abgeschätzt werden. Für die Endpunkte Mortalität, Symptomatik sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität ist dies aufgrund fehlender Daten nicht sinnvoll möglich.

Registerbasierte RCT als inhaltlich sinnvolle Option

AbDs sind gemäß derzeitiger gesetzlicher Vorgaben als Studien ohne Randomisierung durchzuführen [2]. Daraus ergeben sich erhöhte Anforderungen an den Umfang der Datenerhebung, zum einen wegen der erforderlichen zusätzlichen Erhebung der relevanten Confounder, zum anderen wegen der höheren Fallzahl, damit ein ausreichend großer Effekt beobachtet werden kann. Im vorliegenden Fall besteht die Möglichkeit, dass die beiden Wirkstoffe Fedratinib und Ruxolitinib vergleichbare Effekte in den Endpunkten

Gesamtüberleben und Symptomatik zeigen. Mögliche Unterschiede können sich in den Endpunkten zu Nebenwirkungen zeigen. Unter der Annahme, dass die bestehenden Unterschiede zwischen Fedratinib und Ruxolitinib sich nicht in einer solchen Größenordnung (z. B. 2 bis 5 für das relative Risiko) bewegen, dass diese sicher über einen nicht randomisierten Vergleich abgebildet werden können, wäre die Durchführung einer randomisierten Registerstudie eine inhaltlich sinnvolle Option für die anwendungsbegleitende Datenerhebung von Fedratinib im Vergleich mit Ruxolitinib.

7 Fazit

Das Konzept zur AbD für Fedratinib hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind und für die eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.
I(ntervention)	Fedratinib
C(omparator)	Ruxolitinib
O(utcome)	Mortalität Gesamtüberleben Morbidität Symptomatik Gesundheitsbezogene Lebensqualität Nebenwirkungen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads)
JAK: Janus-assoziierte Kinase	

Art und Methodik der Datenerhebung

- Für die AbD wird ein nicht randomisierter Vergleich von Fedratinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als vergleichende Registerstudie empfohlen.
- Das GSG-MPN-Register kann potenziell als primäre Datenquelle für die AbD dienen, sofern die bestehenden Limitationen behoben werden. Hierfür wären insbesondere eine Erweiterung des Datensatzes (arzneistoffspezifische Dokumentation der JAK-Inhibitoren, UE-Endpunkte, Erhebungszeitpunkte für UE- und patientenberichtete Endpunkte, ggf. Confounder), weitere Maßnahmen zur Sicherstellung der Datenqualität (Source Data Verification) sowie eine deutliche Erweiterung der Einschlussquote in Verbindung mit einer Erweiterung der rekrutierenden Zentren erforderlich.
- Die AbD zu Fedratinib sollte primär mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt werden, eine endpunktspezifische Erweiterung um retrospektive Daten jedoch geprüft werden.

Dauer und Umfang der Datenerhebung

- Dauer und Umfang werden bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patientin bzw. Patient und dem Rekrutierungsverlauf
 - Beobachtungszeit mindestens 36 Monate
 - Eine orientierende Schätzung möglicher Effekte für das SUE Infektionen und parasitäre Erkrankungen liefert bei einer Rekrutierungszeit über 3 Jahre und einer angenommenen Infektionsrate von 9 % für Ruxolitinib bei einer jährlichen Patientenzahl von 1600 Patientinnen und Patienten notwendige Ereignisraten für Fedratinib von
 - 3,2 % bei einer vollständigen Erfassung der Patientinnen und Patienten über 3 Jahre im Register für eine Effektstärke von mindestens $RR = 0,35$, um einen Vorteil von Fedratinib unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese abzuleiten und
 - 2,6 % bei einer 50%igen Erfassung der erkrankten Patientinnen und Patienten im Register für eine Effektstärke von mindestens $RR = 0,29$, um einen Vorteil von Fedratinib unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese abzuleiten.

Auswertung der Datenerhebung

- Auswertung mit adäquater, ausreichend präspezifizierter Adjustierung für Confounder
- Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der möglichen Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs; insbesondere Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität

8 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung. Bundesgesetzblatt Teil I 2019; (30): 1202-1220.
2. SGB V Handbuch: Sozialgesetzbuch V; Krankenversicherung. Altötting: KKF; 2020.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V): Fedratinib (Myelofibrose) [online]. 2021 [Zugriff: 22.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5064/2021-10-21_AM-RL_Fedratinib_Einleitung-Verfahren.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Fedratinib (Myelofibrose) [online]. 2021 [Zugriff: 22.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5003/2021-09-02_AM-RL-XII_Fedratinib_D-650_BAnz.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Fedratinib D-650 [online]. 2021 [Zugriff: 24.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-662/2021-07-26_Wortprotokoll_Fedratinib_D-650.pdf.
7. Griebhammer M, Baerlocher G, Döhner K et al. Primäre Myelofibrose (PMF) [online]. 2021 [Zugriff: 24.05.2022]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/primaere-myelofibrose-pmf/@@guideline/html/index.html>.
8. Novartis Pharma. Jakavi Tabletten [online]. 2022 [Zugriff: 07.04.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014060>.
9. Bristol-Myers Squibb. Inrebic 100 mg Hartkapseln [online]. 2021 [Zugriff: 07.04.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023270>.
10. European Medicines Agency. Inrebic; Assessment report [online]. 2020 [Zugriff: 22.04.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/inrebic-epar-public-assessment-report_en.pdf.
11. European Medicines Agency. Summary of Risk Management Plan for Inrebic (Fedratinib) [online]. 2020 [Zugriff: 22.04.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/inrebic-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf.

12. Food and Drug Administration. NDA Approval [online]. 2019 [Zugriff: 22.04.2022]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2019/212327Orig1s000ltr.pdf.
13. Food and Drug Administration. Postmarket Requirements and Commitments; Product: Inrebic (Fedratinib Hydrochloride) [online]. [Zugriff: 22.04.2022]. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/pmc/index.cfm>.
14. Celgene. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Fedratinib (Inrebic); Modul 4A [online]. 2021 [Zugriff: 22.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4516/2021-03-12_Modul4A_Fedratinib.pdf.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Fedratinib [online]. 2021 [Zugriff: 22.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4518/2021-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Fedratinib_D-650.pdf.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Amendment zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Fedratinib [online]. 2021 [Zugriff: 22.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4851/2021-09-02_Amendment_Fedratinib_D-650.pdf.
17. Sanofi. Phase III Study of SAR302503 in Intermediate-2 and High Risk Patients With Myelofibrosis (JAKARTA) [online]. 2016 [Zugriff: 14.04.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01437787>.
18. Sanofi-aventis recherche & développement. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Arm Study of SAR302503 in Patients with Intermediate-2 or High-Risk Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis with Splenomegaly [online]. [Zugriff: 14.04.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001897-25.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Fedratinib [online]. 2021 [Zugriff: 22.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8154/2021-09-02_AM-RL-XII_Fedratinib_D-650_ZD.pdf.
20. University of Ulm. German MPN-Registry for BCR-ABL 1-Negative Myeloid Neoplasms (Study Group Ulm) [online]. 2019 [Zugriff: 25.05.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03125707>.
21. German Study Group MPN. Webauftritt [online]. [Zugriff: 17.05.2022]. URL: <https://www.cto-im3.de/gsgmpn/>.

22. German Study Group MPN. Bioregister zu Myeloproliferativen Neoplasien – Präsentation zum Austausch mit dem IQWiG [unveröffentlicht]. 26.04.2022.
23. Studienallianz Leukämie. GSG-MPN-Register [online]. [Zugriff: 17.05.2022]. URL: <https://www.sal-aml.org/register/mpn-register/einfuehrung>.
24. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020 - Krebsregister zeigen Versogung [online]. 2020 [Zugriff: 27.08.2021]. URL: https://www.adt-netzwerk.de/Forschung_mit_Krebsregisterdaten/Qualitaetskonferenzen/Allgemein/bisherige_Auswertungen/8._BOQK_2020/.
25. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung; aktualisierter einheitlicher onkologischer Basisdatensatz der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) [online]. 2021 [Zugriff: 26.08.2021]. URL: <https://www.basisdatensatz.de/download/Basisdatensatz12.7.pdf>.
26. Deutscher Bundestag. Verbände begrüßen ge-plan-te Zusammen-führung von Krebs-registerdaten [online]. 2021 [Zugriff: 27.08.2021]. URL: <https://www.bundestag.de/dokumente/textarchiv/2021/kw18-pa-gesundheit-krebsregister-836080>.
27. GKV Spitzenverband. Klinische Krebsregister; Förderung durch die gesetzlichen Krankenkassen [online]. [Zugriff: 25.08.2021]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/qualitaetssicherung_2/klinisches_krebsregister.jsp.
28. Resnischek C, Löffler L, Stader F. Stand der klinischen Krebsregistrierung zum 31.12.2019; Ergebnisse der Überprüfung der Förderkriterien [online]. 2020 [Zugriff: 25.08.2021]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/qualitaetssicherung_2/klinische_krebsregister/08-2020_Prognos-Gutachten_klinische_Krebsregister.pdf.
29. Fondazione per la Ricerca Ospedale Maggiore. European Registry for Myeloproliferative Neoplasms (MPNs) - Update of ERNEST Study (ERNEST) [online]. 2021 [Zugriff: 25.05.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04153305>.
30. Barbui T, Masciulli A, Scarano M et al. Towards a Better Understanding of Epidemiology, Survival and Treatment in Myeloproliferative Neoplasms: Results of the European Leukemianet Registry (ERNEST study). Blood 2014; 124(21): 1849-1849. <https://dx.doi.org/10.1182/blood.V124.21.1849.1849>.
31. Universitätsklinikum Freiburg Innere Medizin I - Hämatologie und Onkologie. Registerstudie zur Biologie und Klinik BCR-ABL negativer myeloproliferativer Neoplasien [online]. [Zugriff: 20.05.2022]. URL: https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00010288.

32. Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz - KFRG) [online]. 2013 [Zugriff: 16.03.2022]. URL: http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&jumpTo=bgbl113s0617.pdf.
33. AG Kommunikation der Plattform § 65c. Plattform §65c [online]. [Zugriff: 07.03.2022]. URL: <https://plattform65c.de/>.
34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Brexucabtagen autoleucel [unveröffentlicht]. 2022.
35. Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten [online]. 2021 [Zugriff: 14.03.2022]. URL: http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&jumpTo=bgbl121s3890.pdf.
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fedratinib (Myelofibrose) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 15.06.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/g21-10_fedratinib_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
37. Emanuel R, Dueck A, Geyer H et al. Myeloproliferative Neoplasm (MPN) Symptom Assessment Form Total Symptom Score: Prospective International Assessment of an Abbreviated Symptom Burden Scoring System Among Patients With MPNs. *J Clin Oncol* 2012; 30(33): 4098-4103. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2012.42.3863>.
38. FACIT Group. FACIT-Fatigue; Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; A 13-item FACIT Fatigue Scale [online]. [Zugriff: 09.06.2022]. URL: <https://www.facit.org/measures/FACIT-Fatigue>.
39. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer* 1999; 85(5): 1186-1196. [https://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19990301\)85:5<1186::aid-cnrc24>3.0.co;2-n](https://dx.doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19990301)85:5<1186::aid-cnrc24>3.0.co;2-n).
40. FACIT Group. FACT-G; Functional Assessment of Cancer Therapy - General [online]. 2021 [Zugriff: 01.06.2022]. URL: <https://www.facit.org/measures/FACT-G>.
41. EORTC. EORTC Quality of Life Manuals [online]. [Zugriff: 01.06.2022]. URL: <https://qol.eortc.org/manuals/>.
42. Pufulete M, Mahadevan K, Johnson T et al. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. *J Clin Epidemiol* 2022; 148: 115-123. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.03.018>.
43. Scotti L, Rea F, Corrao G. One-stage and two-stage meta-analysis of individual participant data led to consistent summarized evidence: lessons learned from combining multiple databases. *J Clin Epidemiol* 2018; 95: 19-27. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.11.020>.

44. Fortier I, Raina P, Van den Heuvel ER et al. Maelstrom Research guidelines for rigorous retrospective data harmonization. *Int J Epidemiol* 2017; 46(1): 103-105. <https://dx.doi.org/10.1093/ije/dyw075>.
45. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M et al. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-351. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.39070.527986.68>.
46. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi A et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood* 2010; 115(9): 1703-1708. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-09-245837>.
47. Novartis Pharma. Ruxolitinib (Jakavi): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2014 [Zugriff: 25.05.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/116/#tab/dossier>.
48. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009; 113(13): 2895-2901. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-07-170449>.
49. Lussana F, Cattaneo M, Rambaldi A et al. Ruxolitinib-associated infections: A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol* 2017; 93(3): 339-347. <https://dx.doi.org/10.1002/ajh.24976>.
50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ruxolitinib; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2014 [Zugriff: 25.05.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/A14-17_Ruxolitinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
51. Rubin DB. The design versus the analysis of observational studies for causal effects: parallels with the design of randomized trials. *Stat Med* 2007; 26(1): 20-36. <https://dx.doi.org/10.1002/sim.2739>.
52. Berger ML, Mamdani M, Atkins D et al. Good research practices for comparative effectiveness research: defining, reporting and interpreting nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report--Part I. *Value Health* 2009; 12(8): 1044-1052. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00600.x>.
53. Johnson ML, Crown W, Martin BC et al. Good research practices for comparative effectiveness research: analytic methods to improve causal inference from nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report--Part III. *Value Health* 2009; 12(8): 1062-1073. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00602.x>.

54. Cox E, Martin BC, Van Staa T et al. Good research practices for comparative effectiveness research: approaches to mitigate bias and confounding in the design of nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report--Part II. *Value Health* 2009; 12(8): 1053-1061. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00601.x>.
55. Harrell FE Jr. *Regression Modeling Strategies; with Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis*. New York: Springer; 2001.
56. Peduzzi P, Concato J, Kemper E et al. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996; 49(12): 1373-1379. [https://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356\(96\)00236-3](https://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356(96)00236-3).
57. Desai RJ, Franklin JM. Alternative approaches for confounding adjustment in observational studies using weighting based on the propensity score: a primer for practitioners. *BMJ* 2019; 367: 15657. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.15657>.
58. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res* 2011; 46(3): 399-424. <https://dx.doi.org/10.1080/00273171.2011.568786>.

Anhang A Dokumentation der Informationsbeschaffung

Tabelle 6: Dokumentation der Informationsbeschaffung nach Indikationsregistern

Quelle	Suchdatum	Relevante Treffer ^a	Vorgehen
Übersichten von Registern			
Orphanet https://www.orpha.net/	06.04.2022	3	Suche unter Forschungsergebnisse und Register / Biobank: Suchbegriff: „Myelofibrose“ und „Myeloproliferative Neoplasie“ ORPHA:824
EnCEPP http://www.encepp.eu	06.04.2022	0	Type of resource: data source Suchbegriffe: Myelofibrosis, Myeloproliferative
IRDiRC https://irdirc.org/	06.04.2022	0	IRDiRC Recognized Resources: browsen der Website
IACR http://www.iacr.com.fr	06.04.2022	0	Suchbegriffe: Myelofibrosis, Myeloproliferative
Ausgewählte Websites			
Google https://www.google.de/	08.04.2022	5	Suchbegriffe: Myelofibrosis registry Zusätzlich wurden weitergehende Informationen mittels Suche mit konkreten Registernamen identifiziert.
Bibliografische Datenbanken			
MEDLINE	04.04.2022	0	Suchstrategie siehe Anhang B.1
Studienregister			
ClinicalTrials.gov	04.04.2022	1	Suchstrategie siehe Anhang B.2
Expertenbefragung			
Uniklinik RWTH Aachen	08.04.2022	1	Informationen zu Datenerfassung und -auswertung wurden übermittelt.
Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V., Netzwerk für Versorgung, Qualität und Forschung in der Onkologie	16.08.2021	2	
a. Dubletten werden nicht aufgeführt.			

Anhang B Suchstrategien

B.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach Indikationsregistern

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL < 1946 to April 01, 2022>

#	Searches
1	Primary Myelofibrosis/
2	Polycythemia vera/ or exp Thrombocytosis/
3	myelofibrosis.ti,ab.
4	or/1-3
5	exp Registries/
6	(register or registry or registries).ti,ab.
7	5 or 6
8	4 and 7
9	((Surveillance, Epidemiology and End Results) or SEER).ti,ab.
10	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
11	hi.fs. or case report.mp.
12	10 or 11
13	8 not (9 or 12)
14	Cochrane database of systematic reviews.jn.
15	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
16	meta analysis.pt.
17	14 or 15 or 16
18	8 and 17
19	13 or 18
20	19 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

B.2 Studienregister

Suche nach Indikationsregistern

ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie

(myelofibrosis OR Myeloproliferative Neoplasm) AND AREA[StudyType] EXPAND[Term]
COVER[FullMatch] "Observational" AND AREA[PatientRegistry] EXPAND[Term] COVER[FullMatch]
"Yes"

Suche nach Studien zu Fedratinib**1. *ClinicalTrials.gov***

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie

Fedratinib OR TG-101348 OR SAR-302503

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie

Fedratinib* OR TG-101348 OR TG101348 OR (TG 101348) OR SAR-302503 OR SAR302503 OR (SAR 302503)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie

Fedratinib OR TG-101348 OR TG101348 OR TG 101348 OR SAR-302503 OR SAR302503 OR SAR 302503

Anhang C Rückmeldung zum GSG-MPN-Register

Fragebogen für Patientenregister

zu erwachsenen Patientinnen und Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei primärer Myelofibrose (PMF), Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose (Post-PV-MF) oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose (Post-ET-MF), die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind

Die nachfolgende Frageliste dient dem Zweck, mithilfe Ihrer Antworten zu einer ersten Einschätzung zu kommen, ob Ihr Patientenregister aktuell oder perspektivisch zu Zwecken einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a (3b) SGB V in Hinsicht auf die genannte Patientenzielgruppe (Erwachsene mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind) geeignet sein könnte. **Zur vereinfachten Darstellung bezeichnen wir die beschriebene Patientenpopulation im Folgenden als „interessierende Patientenpopulation“.**

Bitte beachten Sie, dass dieser Fragebogen im Anhang unseres Berichts an den G-BA dargestellt und somit veröffentlicht wird.

Möglichkeit zur Vereinfachung

Sofern sich die Antworten aus vorhandenen Dokumenten (z. B. Registerprotokoll, Datenplan, Kodiermanual, Publikationen) ergeben, würden wir uns freuen, wenn Sie uns diese oder einen Link darauf zur Verfügung stellen und im Antwortfeld einfach mit einem Kürzel für das Dokument und einer Angabe von Abschnitt/Seitenzahl darauf verweisen. In unserem Bericht an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) können aus von Ihnen überlassenen, nicht veröffentlichten Dokumenten extrahierte Informationen enthalten sein, nicht aber die Dokumente oder Teile davon selbst.

Bitte kreuzen Sie die Kästchen im Fragebogen an und fügen Sie auch ihre Antworten direkt in dieses WORD-Dokument ein.

Teil 1: Dateninhalte und Erhebungszeitpunkte des Registers

1. Lassen sich in Ihrem Patientenregister Daten zur interessierenden Patientenpopulation abgrenzen?

nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202____

2. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Therapien mit Ruxolitinib oder Fedratinib dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202____

Abfrage JAK2 Inhibitor, aber nicht differenziert zwischen Ruxolitinib und Fedratinib

3. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch Therapien zu Begleiterkrankungen dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202___

Teilweise, z.B. bezüglich Antikoagulation

4. Wird dokumentiert, welche Therapien die interessierende Patientenpopulation in den bislang dokumentierten Therapielinien bereits erhalten haben?

nein ja

5. Werden die Gründe für die gewählte Therapie je Therapielinie aufgeführt (z. B. reduzierter Allgemeinzustand, Symptomatik, Nebenwirkungen der vorhergehenden Therapie)?

nein ja

6. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation molekulargenetische Befunde dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202___

Falls ja, bitte beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:

JAK2 (Exon 12+14), Calreticulin, MPL, Bcr Abl, TET2, Fip1L1-PDGFR Translokation, KIT D816V, FGFR-1 Aberration und Freitextfeld für „weitere Mutationen“

7. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Prognose-Scores dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202___

Falls ja, bitte beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:

Indirekt: DIPSS(plus), MIPSS70(plus V2), MYSEC

8. Erheben Sie in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch PRO (Patient Reported Outcomes) Daten zur Symptomatik mithilfe eines Symptom-Scores? Bitte erläutern Sie das (geplante) Vorgehen mit der entsprechenden Nennung der Skalen / Erhebungsinstrumente, die Sie dafür einsetzen (wollen).

nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202___

Falls ja, bitte beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:

Jährliche Abfrage mittels MPN-SAF Fragebogen zur Lebensqualität

9. Erheben Sie in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch PRO Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health-related QoL)? Bitte erläutern Sie das

(geplante) Vorgehen mit der entsprechenden Nennung der Skalen / Erhebungsinstrumente, die Sie dafür einsetzen (wollen).

nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202____

Falls ja, bitte beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:
Total Symptom Score (TTS) und Gesamt Quality of Life

10. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Labordaten dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202____

Falls ja, bitte beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:
Leukozyten, Promyelozyten, Myelozyten Metamyelozyten, Neutrophile Granulozyten, Lymphozyten Monozyten, Eosinophile Granulozyten, Basophile Granulozyten, Blasten, Hämoglobin, Hämatokrit, MCV, Normoblasten, Thrombozyten, LDH, Kreatinin GGT, AST/GOT, ALT/GPT, Haptoglobin, Erythropoetinspiegel, Retikulozyten, Harnsäure , Gesamt-Bilirubin, CRP, Ferritin, Tryptase, Ristocetin-Cofaktoraktivität, Quick, aPTT, Von Willebrand Faktor Antigen, Faktor VIII Aktivität, Kollagen-Bindungsaktivität, Protein C Aktivität, Protein S Aktivität, Antithrombin III-Aktivität, Leukerythroblastoides Blutbild

11. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Pathologiebefunde dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202____

Falls ja, bitte beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:
Knochenmark Histologie und Zytologie

12. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Daten zu klinischen Untersuchungen (z.B. Milzvolumen) dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202____

Falls ja, bitte beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:
Milzpalpation in cm unter dem Rippenbogen, Sonographie (Milzlänge und Milzbreite in cm).

13. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Bildgebungsbefunde dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202____

Falls ja, bitte beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:
Sonographiebefund

14. Verwenden Sie im Datensatz des Registers exakte Datumsangaben zur Patientenversorgung, zur Erkrankung und zu Ereignissen (inkl. Beginn und Anpassung von Therapien)?

nein ja teilweise (mit der Bitte um eine kurze Erläuterung):

Anpassung von Therapien nicht mit Dosisänderungen, nur Start und Enddatum von Therapien dokumentiert

15. Erheben Sie im Datensatz des Registers die Erstdiagnose sowie das Datum dieser Diagnose?

nein ja teilweise (mit der Bitte um eine kurze Erläuterung):

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

16. Enthält das Patientenregister detaillierte Informationen zu Arzneimitteltherapien (Wirkstoff, Dosis, Dosisänderung, inkl. Datumsangaben)?

nein ja teilweise (mit der Bitte um eine kurze Erläuterung):

Wirkstoff/Substanzklasse mit Start und Enddatum, Best response und ggfs. Intoleranz und Therapie; keine Angabe von Dosis + Dosisänderung

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

17. Werden unerwünschte Ereignisse systematisch erfasst?

nein ja teilweise (mit der Bitte um eine kurze Erläuterung):

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

18. Werden unerwünschte Ereignisse mit der Standardterminologie MedDRA erfasst?

nein ja

19. Erheben Sie die Komorbiditäten der registrierten Patientinnen und Patienten?

nein ja ja, in Form von ICD 10 Codierungen

Komorbiditäten nach Charlson, Freitextfeld zu weiteren Erkrankungen, Malignomerkrankungen, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Thrombosen und Blutungen

20. Welche Daten erheben Sie zur Verlaufsdokumentation in der interessierenden Patientenpopulation (z. B. Befunde, Symptome, Rezidive, weitere Ereignisse, PRO/QoL-Daten)?

Labor, Symptome und Komplikationen, Knochenmark Histo- und Zytologie, Zytogenetik, Gewicht, Größe, ECOG, weitere (relevante) Erkrankungen, Komorbiditäten nach Charlson, Milzgröße, Hautveränderungen, Therapie, bestimmte Begleitmedikationen/Prozeduren (ASS, Aderlässe, Erythrozyten/Thrombozyten Konzentrate, Antikoagulation, etc.), allogene Stammzelltransplantation, PRO/QoL-Daten

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

21. Welche Erhebungszeitpunkte bzw. Anlässe existieren für Ihr Register in Hinsicht auf die interessierende Patientenpopulation?

Registereintritt (Baseline), teilweise Erstdiagnose, jährliches Follow up, Tod

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

22. Sind die Zeitpunkte für die Datenerhebungen zur Mortalität, Morbidität, der Lebensqualität, Nebenwirkungen sowie zur Bestimmung der Laborwerte einheitlich?

nein ja

23. Über welchen Zeitraum werden in Ihrem Register Daten für die interessierende Patientenpopulation erhoben?

Unbegrenzt, bis Tod oder Lost-to-Follow up oder Widerruf der Einwilligung

24. Welche Daten erheben Sie im Patientenregister als potenzielle „Confounder“ (z. B. Krankheitsdauer, Indikatoren der Krankheitsschwere, Alter, Komorbidität), um in Auswertungen z. B. zu Therapievergleichen Verzerrungseinflüsse adressieren zu können? Wie wurden diese Confounder identifiziert (z. B. durch systematische Recherchen nach Beobachtungsstudien, Expertenpanel)?

Krankheitsdauer, Krankheitsschwere in Form von Risiko Scores, Alter, Komorbiditäten, Symptomlast, Milzgröße, Gewicht, BMI,

Confounderidentifikation anhand der gängigen Leitlinien und im Austausch mit dem Expertenpanel der Studiengruppe

Teil 2: Registerprozesse und Qualitätssicherung

25. Wer gibt Daten in das Register ein (Mehrfachantwort möglich)?

- Patientinnen und Patienten/Angehörige Ärztinnen und Ärzte/Therapeutinnen
 und Therapeuten Dokumentarinnen/Dokumentare

Bitte geben Sie eine kurze Erläuterung bei kombinierter Dateneingabe:
 Papierfragebogen zur Lebensqualität durch den Patienten

26. Existiert für Ihr Patientenregister eine detaillierte Beschreibung im Sinne eines Registerprotokolls?

- nein ja ja, als Anlage beigefügt / öffentlich
 verfügbar unter folgender URL:

27. Gibt es für die Expositionen, klinischen Ereignisse, Outcomes und Confounder, zu denen Sie Daten in Ihrem Register erheben, exakte Definitionen und Operationalisierungen?

- nein ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

ELN-Kriterien, WHO Klassifikation, IWG-MRT-Kriterien, Response Kriterien nach Barosi et al. (Blood 2009)

28. Existiert für Ihr Register ein aktueller Datenplan und / oder ein Kodierhandbuch?

- nein ja ja, als Anlage beigefügt /
 öffentlich verfügbar unter folgender URL:

29. Werden für Ihr Patientenregister Schulungen zur Datenerhebung und –erfassung durchgeführt?

- nein ja

Falls ja, bitte beschreiben Sie kurz das Vorgehen:

Schulung der dateneingebenden Personen am Zentrum durch Registerpersonal bei Initiierung und Re-Schulungen bei Bedarf. Ausgabe eines Handbuchs.

30. Gibt es klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für die interessierende Patientenpopulation?

nein ja

Einschlusskriterien:

- Patienten mit einer BCR-ABL1-negativen myeloischen Neoplasie gemäß WHO Klassifikation bzw. IWG-MRT-Kriterien
- Alter ≥ 18 Jahre; es besteht keine obere Altersgrenze
- Unterschriebene Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien

- Schwere neurologische oder psychiatrische Störung, die die Fähigkeit das Einverständnis zu geben beeinträchtigt
- Kein Einverständnis für die Registrierung, Lagerung und Handhabung der personenbezogenen Daten

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

31. Führen Sie im Register Maßnahmen zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten und zur Information über Fehlerraten durch (z.B. durch source data verification, interne und externe Audits, IT-gestützte Prüfungen [z. B. Cross-Reference-Checks])?

nein ja teilweise

Bei ja bzw. teilweise: Bitte beschreiben Sie kurz das Vorgehen (ggf. Verweis auf Dokument/Quelle):

Remote Monitoring und Medical review auf Plausibilitäten und Missing values, IT-gestützte Prüfungen

32. Falls Sie die vorhergehende Frage mit „ja“ oder „teilweise“ beantwortet haben, könnten Sie uns in Kürze die wesentlichen Ergebnisse dieser Überprüfungen darstellen?

Korrektur der Daten und Vollständigkeit erhöhen

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

33. Werden in Ihrem Patientenregister Prozess- und Definitionsänderungen systematisch dokumentiert („documentation trail“)?

nein ja teilweise

Ggf. Verweis auf Dokument:

34. Wie wird die wissenschaftliche Unabhängigkeit des Registers gewahrt?

Alle Auswertungen werden nach Anfrage und Genehmigung durch ein Scientific comitee durchgeführt

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle: <https://www.cto-im3.de/gsgmpn/>

35. Ist die Finanzierung Ihres Patientenregisters mittelfristig (4-6 Jahre) gesichert?

nein ja unklar

36. Wie schnell können in der jetzigen Struktur Ihres Patientenregisters benötigte
a) Auswertungen aktueller Daten bzw. b) anonymisierte Individualdatensätze zur Auswertung durch Dritte verfügbar gemacht werden?

a) Innerhalb von ca. 1 bis 2 Monaten

b) Innerhalb von ca. 1 bis 2 Monaten

37. Hat Ihr Patientenregister die technische und organisatorische Flexibilität, dass Datensatzerweiterungen durch z.B. weitere Erhebungszeitpunkte und/oder den Einsatz zusätzlicher Erhebungsinstrumente für spezifische Auswertungszwecke in kürzerer Frist realisierbar sind?

nein ja ja, unter bestimmten Voraussetzungen, und zwar (bitte kurz erläutern):

Bei adäquater personeller Voraussetzung sind Änderungen schnell umsetzbar

und mit folgender Frist: 3 Monate

38. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der Daten für die interessierende Patientenpopulation in Hinsicht auf einen loss-to-follow-up bzw. den Drop-out?

sehr gut ausreichend ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Loss-to-Follow up wird grundsätzlich abgefragt (drop out Rate ca. 15%), hier ist ggfs. eine Erinnerung der Zentren der Dokumentation des letzten Status nötig, wenn länger kein Eintrag in den eCRF erfolgt ist

39. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der einzelnen Datensätze, die je Erfassungszeitpunkt für die interessierende Patientenpopulation entstehen?

sehr gut ausreichend ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Je nach Zentrum unterschiedlich, Kern Datensatz >90% vollständig, ebenso bei Zusatzprojekten für spezifische Fragestellungen)

40. Wie beurteilen Sie nach Ihren Erkenntnissen die Richtigkeit der erhobenen Daten für die interessierende Patientenpopulation?

sehr gut ausreichend ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Plausibilitätschecks durch Medical review, aber keine systematische Source Data Verification. Diese wäre jedoch mit mehr personellem Aufwand möglich

41. Wie beurteilen Sie die Konsistenz der in Ihrem Register für die interessierende Patientenpopulation erhobenen Daten über die Zeit?

sehr gut ausreichend ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

s.o.

42. Haben Sie ein wirksames Verfahren zur Vermeidung von Doppel- oder Mehrfachregistrierungen von Patientinnen und Patienten in Ihrem Register eingerichtet?

nein ja, und zwar (bitte erläutern):

Datentreuhänder zur Dublettenauflösung, Doppelte Patienten werden gelöscht/gematcht

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

43. Bestehen in ihrem Patientenregister Filterungsmöglichkeiten für die Datensätze, z. B. nach teilnehmenden Zentren?

nein ja

44. Wurden auf Basis Ihres Registers bereits Registerstudien zur Untersuchung von Interventionseffekten (vergleichende Registerstudien) durchgeführt?

- nein ja, nicht randomisiert ja, randomisiert (registerbasierte RCT)

Falls ja, führen Sie bitte die zugehörigen Publikationen auf (inkl. Verweis auf Studienprotokolle / statistische Analysepläne, sofern diese veröffentlicht wurden). Das Register steht zum Langzeit Follow up von IITs der Studiengruppe zur Verfügung

Teil 3: Registrierte Patienten

45. Ist in ihrem Patientenregister die interessierende Patientenpopulation registriert und wenn ja, wie viele?

a) Post-ET-MF

nein ja, und zwar 74 (Anzahl), erfasst seit dem Jahr 2012

b) Post-PV-MF

nein ja, und zwar 38 (Anzahl), erfasst seit dem Jahr 2012

c) PMF

nein ja, und zwar 494 (Anzahl), erfasst seit dem Jahr 2012

46. Wie schätzen Sie jeweils die Vollständigkeit der Zentren und Versorgungsebenen in Deutschland ein, die Daten zu diesen Patientinnen und Patienten dokumentieren:

a. Patientinnen und Patienten, die eine Therapie mit Fedratinib erhalten:

sehr gut ausreichend ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung und geben Sie möglichst den Anteil der Zentren in den verschiedenen Versorgungsebenen an, die an dem Register teilnehmen:

Sehr gute Verteilung auf Versorgungsebene deutschlandweit nach Sektoren (Uniklinika, Kommunale Krankenhäuser und Praxen). Der Anteil Ruxolitinib und Fedratinib kann derzeit nur geschätzt werden, da nur die Substanzklasse JAK Inhibitor abgefragt wird.

b. Patientinnen und Patienten, die eine Therapie mit Ruxolitinib erhalten:

sehr gut ausreichend ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung und geben Sie möglichst den Anteil der Zentren in den verschiedenen Versorgungsebenen an, die an dem Register teilnehmen:

s.o.

47. Wie schätzen Sie die Vollständigkeit der interessierenden Patientenpopulation im Register ein? Angabe erfolgt nur für die Substanzart (Jak2 Inhibitor) jedoch keine Spezifizierung für das verwendete Handelspräparat (Ruxolitinib, Fedratinib)

a. Patientinnen und Patienten, die eine Therapie mit Fedratinib erhalten:

sehr gut ausreichend ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Bei einer Inzidenz von 800 Neudiagnosen pro Jahr gehen wir von einer Abdeckung von 20% aus.

b. Patientinnen und Patienten, die eine Therapie mit Ruxolitinib erhalten:

sehr gut ausreichend ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

s.o.

48. Sind nach Ihren Erkenntnissen die Daten Ihres Registers repräsentativ für die interessierende Patientenpopulation?

nein ja unklar

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung

Deutschlandweite, sektorübergreifende Verteilung der Zentren (Uniklinika, Kommunale Krankenhäuser, Praxen) an >70 Zentren

49. Ist das Datum der jeweiligen Therapieentscheidung dokumentiert (z. B. Tag der Entscheidung im Tumorboard)?

nein ja

50. Wie viele erwachsene Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation sind in Ihrem Register registriert, die die folgenden Therapien erhalten (haben)?

a. Fedratinib:

b. Ruxolitinib:

Bisher dokumentiert unter dem Übergriff „Therapie mit einem JAK2 Inhibitor“: insg. 606 Patienten, bislang noch keine Stratifikation nach Ruxolitinib oder Fedratinib

51. Sind die erhobenen Daten für die interessierende Patientenpopulation und die mit Fedratinib oder Ruxolitinib behandelt werden konsistent/gleichartig?

nein ja

Anhang D Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das identifizierte Register

In der nachfolgenden Tabelle ist dargestellt, inwieweit das identifizierte Register GSG-MPN auf Basis der vorliegenden Informationen national und international verwendete Qualitätskriterien erfüllt. Die Liste der Qualitätskriterien ist dem Rapid Report A19-43 entnommen (Tabelle 7 aus A19-43 exklusive der Kriterien 35 bis 45, die sich auf spezifische Registerstudien beziehen).

Nr.	Qualitätskriterium	GSG-MPN
	Systematik	
1	Detaillierte Registerbeschreibung (Protokoll)	ja
	Standardisierung	
2	Exakte Definition / Operationalisierung von Expositionen, klin. Ereignissen, Endpunkten und Confoundern	ja
3	Aktueller Datenplan / Kodierhandbuch	ja
4	Verwendung von Standard-Klassifikationen (z. B. ICD-10) und -Terminologien (z. B. MedDRA)	teilweise
5	Verwendung von validierten Standard-Erhebungsinstrumenten (Fragebogen, Skalen, Tests)	ja
6	Schulungen zur Datenerhebung und -erfassung	ja
7	Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes („core data set“)	ja
8	Verwendung exakter Datumsangaben zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft)	ja (z. B. Start- und Enddatum der Therapien)
9	Verwendung exakter Datumsangaben zur Erkrankung (z. B. definitive Diagnose, klinisch relevante Ereignisse)	ja
10	Verwendung exakter Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen	ja
11	Verwendung exakter Datumsangaben zu Behandlungen / Interventionen (z. B. bei Arzneimitteln Start- / Stop-Datum, Dosis, Dosisänderungen)	teilweise (keine Datumsabfrage bei Dosisänderungen)
	Erreichung des Rekrutierungsziels / Stichprobengewinnung	
12	Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Registerpatienten	ja
13	Vollzähligkeit der Registerpatienten (Vollerhebung oder repräsentative Stichprobe)	nein
14	Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um Repräsentativität zu erreichen	unklar

	Validität der Datenerhebung	
15	Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt	ausreichend (Kerndatensatz > 90 % vollständig)
16	Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte (loss-to-follow-up, drop-outs)	ausreichend
17	Richtigkeit der Daten (accuracy)	mit Einschränkung (Plausibilitätschecks; keine Source Data Verification)
18	Datenkonsistenz über die Zeit	ja
19	Source data verification (z. B. für 10 % zufällig ausgewählter Patienten je Erhebungszentrum)	nein
20	Registermonitoring durch interne audits	teilweise
21	Registermonitoring durch externe audits	nein
22	QM-System (gfs. mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)	nein
23	SOPs (Standard Operating Procedures) zur Datenerhebung	ja
	Übergeordnete Qualitätskriterien	
24	Transparenz eines Registers (u. a. Finanzierung, Entscheidungswege, Interessenkonflikte)	teilweise
25	Wissenschaftliche Unabhängigkeit	ja
26	Sichere Finanzierung (für geplanten Erhebungszeitraum)	unklar
27	Steering committee, Leitungsgremium	ja
28	Aktualität der Registerdokumente (z. B. Protokoll, Datenplan, SAP, Einwilligungserklärung etc.)	ja
29	Wahrung von Patientenrechten und Datenschutz, Berücksichtigung ethischer Aspekte	ja
30	Timeliness (Aktualität / schnelle Verfügbarkeit / Pünktlichkeit der benötigten Ergebnisse)	ja
31	Flexibilität und Anpassungsfähigkeit (z. B. zur Einbettung von Studien, für weitere Datenerhebung, bei veränderter Versorgungssituation)	ja
32	Documentation trail - Dokumentation aller Prozess- und Definitionsänderungen im Register	ja
33	Audit trail - Dokumentation und Attribuierbarkeit aller Datentransaktionen	unklar
34	Verknüpfbarkeit mit anderen Datenquellen	unklar
	Weitere mögliche Kriterien aus regulatorischer Sicht	
46	Erhebung und Handling unerwünschter Ereignisse (UEs) gemäß regulativer Anforderungen	nein

Kriterien zur Bestimmung der Vergleichstherapie

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
Vergleichstherapie**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
Vergleichstherapie**

Vorgang: 2021-AbD-010

Stand: August 2022

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Fedratinib

[zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Myelofibrose]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- Allogene Stammzelltransplantation
- Milzbestrahlung
- Splenektomie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Ruxolitinib: Beschluss vom 6. November 2014

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fedratinib L01EJ02 Inrebic	<p><u>Anwendungsgebiet laut Zulassung:</u></p> <p>Inrebic wird angewendet für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)- Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden.</p>
Ruxolitinib L01XE18 Jakavi	<p>Myelofibrose (MF)</p> <p>Jakavi ist angezeigt für die Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (auch bekannt als chronische idiopathische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose.</p>

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der Vergleichstherapie

Vorgang: 2021-AbD-010

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 12. Juli 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	24
Referenzen.....	27

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BAT	Best-available therapy
DIPSS	Dynamic International Prognostic Scoring System
ECRI	ECRI Guidelines Trust
ELN	European LeukemiaNet
EMA	European Medicines Agency
ET	Essentielle Thrombozythämie
FDA	United States Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
HU	Hydroxyurea
IFN	Interferon
IPSS	International Prognostic Scoring System
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MF	Myelofibrose
MPN	Myeloproliferative Neoplasien
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PV	Polycythaemia vera
RR	Relatives Risiko
SCT	Stem cell transplantation
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung der Myelofibrose (Primäre Myelofibrose, post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose und post-Essentielle-Thrombozythämie-Myelofibrose)

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Myelofibrose* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.ecosia.org/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 29.09.2020 durchgeführt, die folgenden am 21.09.2021 und 13.06.2022. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 407 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 3 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten systematischen Reviews identifiziert.

3.3 Leitlinien

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2022 [3].

Myeloproliferative neoplasms, Version 2.2022

Zielsetzung/Fragestellung

The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Myeloproliferative Neoplasms were developed as a result of meetings convened by a multidisciplinary panel with expertise in MPN, with the aim to provide recommendations for the management of MPN in adults. The NCCN Guidelines® for Myeloproliferative Neoplasms include recommendations for the diagnostic workup, risk stratification, treatment, and supportive care strategies for the management of MF, PV, and ET.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt die methodischen Anforderungen nicht ausreichend. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz und aufgrund der Aktualität der Leitlinie wird die Leitlinie jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium unklar (Beteiligung von Betroffenen unklar);
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche erwähnt, aber keine Details beschrieben (z. B. Suchzeitraum und Recherchestrategie), keine Angaben zur systematischen Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig, Literaturverknüpfung mit Evidenzbewertung im Hintergrundtext (der Hintergrundtext zu den Empfehlungen wird zurzeit überarbeitet ('Discussion update in progress'));
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Prior to the update of this version of the NCCN Guidelines for Myeloproliferative Neoplasms an electronic search of the PubMed database was performed to obtain key literature in Myeloproliferative Neoplasms published since the previous Guidelines update

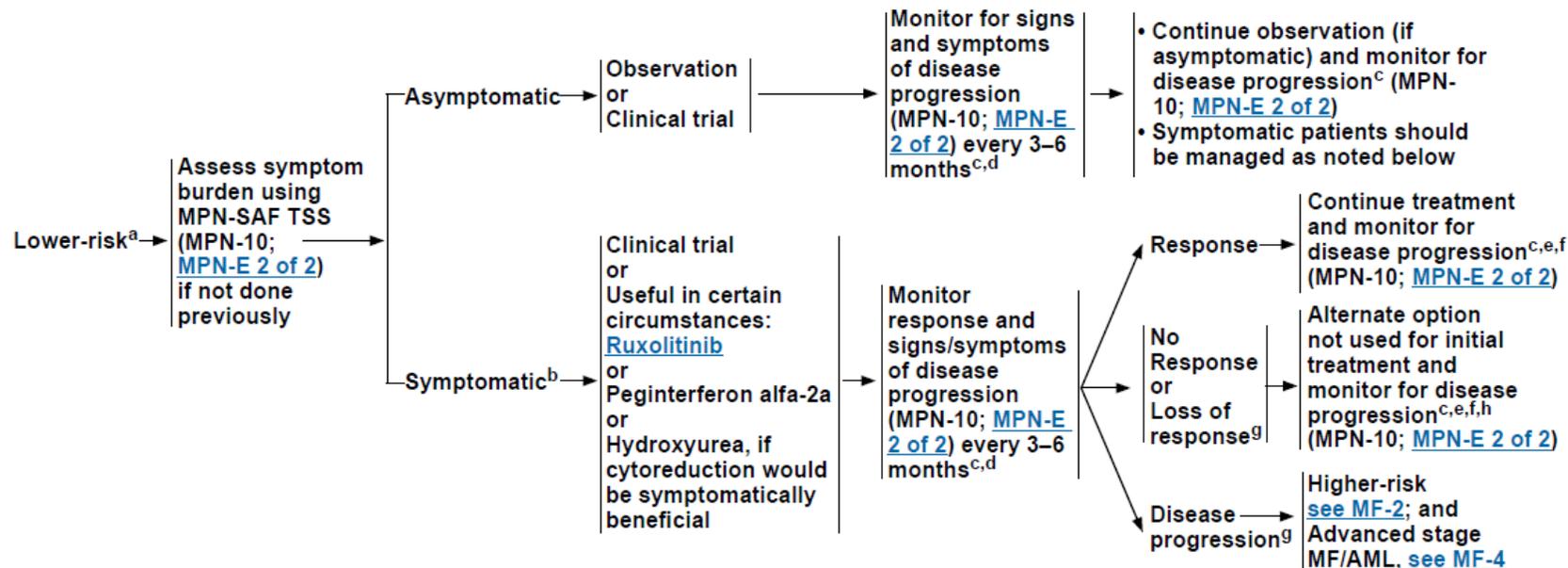
LoE / GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Empfehlungen

TREATMENT FOR LOWER-RISK MYELOFIBROSIS



^a Evaluation for allogeneic HCT is recommended for patients with low platelet counts or complex cytogenetics. Identification of "higher-risk" mutations may be helpful in the decision-making regarding allogeneic HCT for patients with PMF. [See Prognostic Significance of Mutations in MPN \(MPN-D\)](#).

^b [See Supportive Care for Patients with MPN \(MPN-F\)](#).

^c Bone marrow aspirate and biopsy should be performed at diagnosis and as clinically indicated (if supported by increased symptoms and signs of progression).

^d [See 2013 IWG-MRT and ELN Response Criteria for MF \(MF-B\)](#). These response criteria were developed mainly for use in clinical trials. Clinical benefit may not reach the threshold of the IWG-MRT Response Criteria. Response assessment should be done based on the improvement of disease-related symptoms at the discretion of the clinician.

^e [See Special Considerations for the Use of JAK Inhibitors \(MPN-G\)](#).

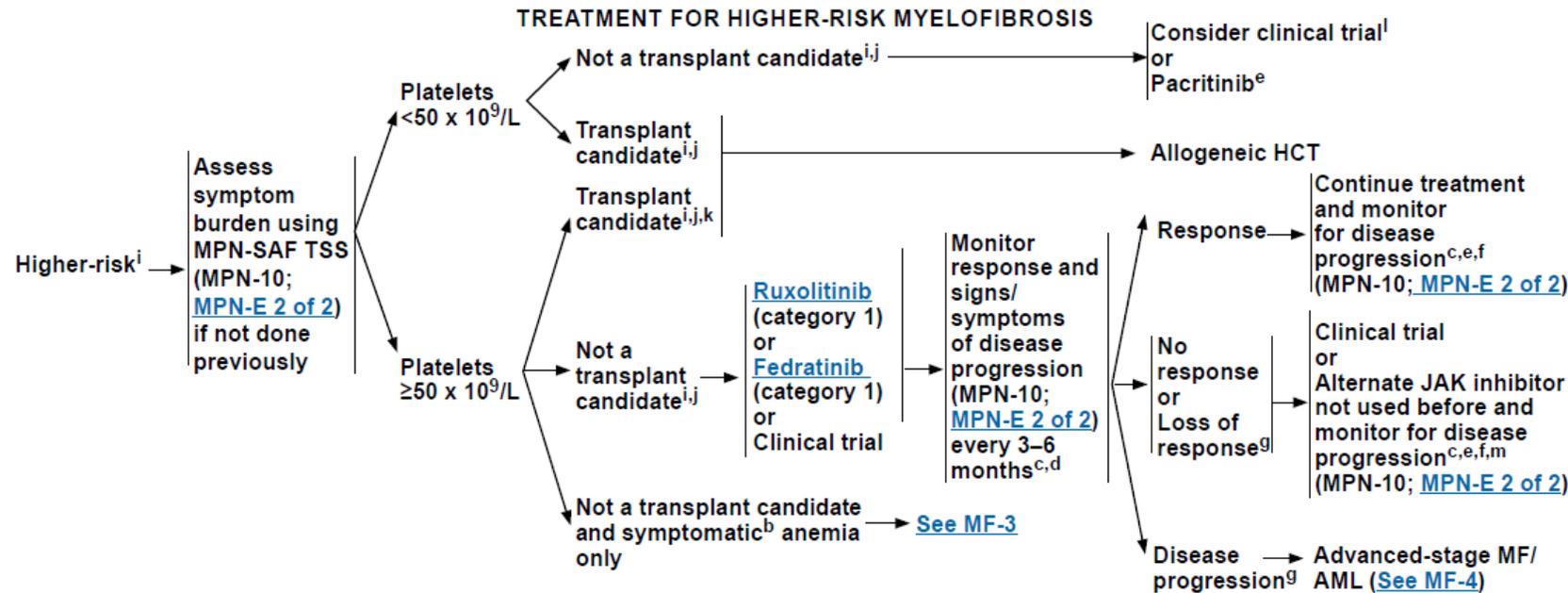
^f Clinical benefit may not reach the threshold of the IWG Response Criteria and continuation of JAK inhibitors is recommended based on the discretion of the clinician. [See 2013 IWG-MRT and ELN Response Criteria for MF \(MF-B\)](#).

^g Additional molecular testing using multi-gene NGS panel should be considered to evaluate for higher-risk mutations associated with disease progression in patients with primary PMF. [See Prognostic Significance of Mutations in MPN \(MPN-D\)](#).

^h Consider pacritinib for patients with platelet counts $<50 \times 10^9/L$.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



^b See [Supportive Care for Patients with MPN \(MPN-F\)](#).

^c Bone marrow aspirate and biopsy should be performed at diagnosis and as clinically indicated (if supported by increased symptoms and signs of progression).

^d See [2013 IWG-MRT and ELN Response Criteria for MF \(MF-B\)](#). These response criteria were developed mainly for use in clinical trials. Clinical benefit may not reach the threshold of the IWG-MRT Response Criteria. Response assessment should be done based on the improvement of disease-related symptoms at the discretion of the clinician.

^e See [Special Considerations for the Use of JAK Inhibitors \(MPN-G\)](#).

^f Clinical benefit may not reach the threshold of the IWG Response Criteria and continuation of JAK inhibitors is recommended based on the discretion of the clinician. See [2013 IWG-MRT and ELN Response Criteria for MF \(MF-B\)](#).

^g Additional molecular testing using multi-gene NGS panel should be considered to evaluate for higher-risk mutations associated with disease progression in patients with primary PMF. See [Prognostic Significance of Mutations in MPN \(MPN-D\)](#).

ⁱ Evaluation for allogeneic HCT is recommended for all patients. Identification of "higher-risk" mutations may be helpful in the decision-making regarding allogeneic HCT for patients with PMF. See [Prognostic Significance of Mutations in MPN \(MPN-D\)](#).

^j The selection of patients for allogeneic HCT should be based on age, performance status, major comorbid conditions, psychosocial status, patient preference, and availability of caregiver. Early referral to transplant is recommended for planning purposes. Bridging therapy can be used to decrease marrow blasts to an acceptable level prior to transplant.

^k JAK inhibitors may be continued near to the start of conditioning therapy for the improvement of splenomegaly and other disease-related symptoms; see [\(MPN-G, 1 of 5\)](#). See [Discussion](#) for the use of JAK inhibitors prior to transplant.

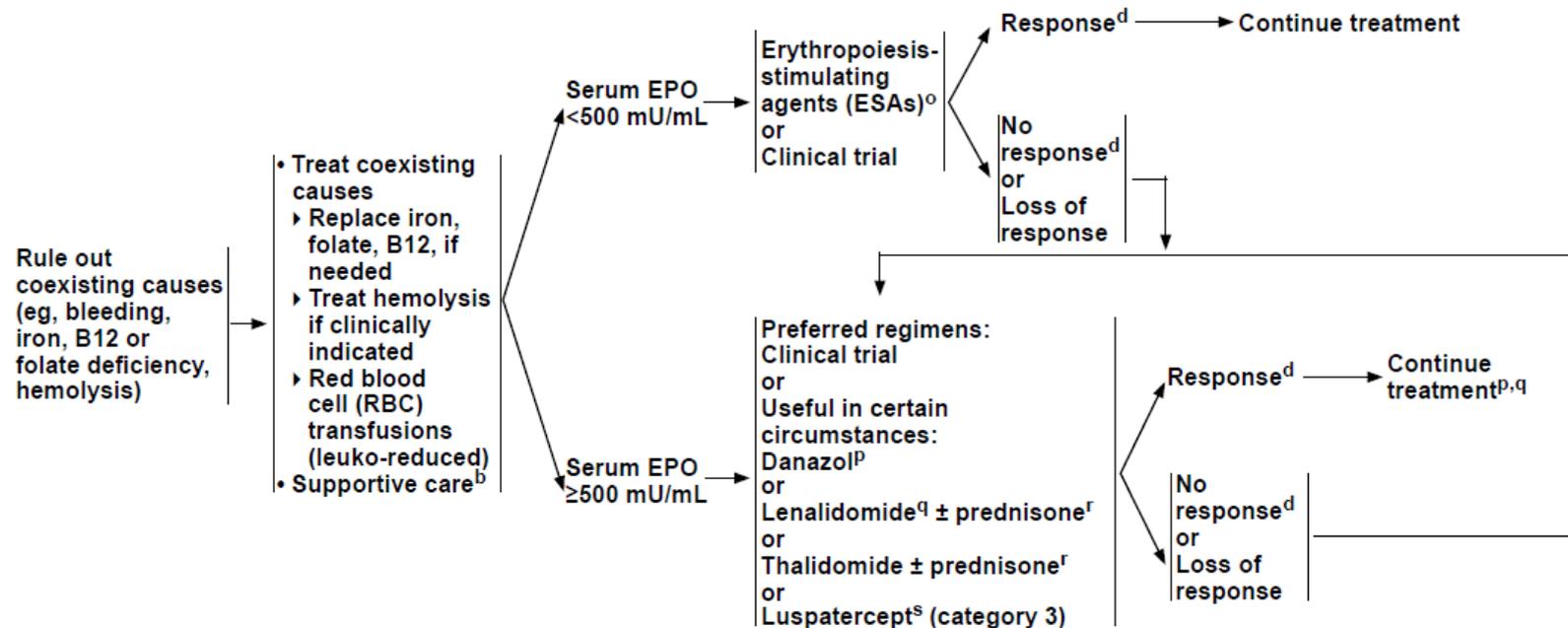
^l If a clinical trial is not available, other options should be considered. See [Discussion](#) for further details.

^m Consider pacritinib for patients with platelet counts $\geq 50 \times 10^9/L$ with one prior JAK inhibitor.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

MANAGEMENT OF MF-ASSOCIATED ANEMIAⁿ



^b See [Supportive Care for Patients with MPN \(MPN-F\)](#).

^d See [2013 IWG-MRT and ELN Response Criteria for MF \(MF-B\)](#). These response criteria were developed mainly for use in clinical trials. Clinical benefit may not reach the threshold of the IWG-MRT Response Criteria. Response assessment should be done based on the improvement of disease-related symptoms at the discretion of the clinician.

ⁿ JAK inhibitors may be continued for the improvement of splenomegaly and other disease-related symptoms.

^o ESAs include epoetin alfa and darbepoetin alfa. An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for epoetin alfa.

^p Prostate cancer screening and monitoring of liver function tests as well as the use of concomitant medications such as statins are recommended over concerns for increased risk of rhabdomyolysis.

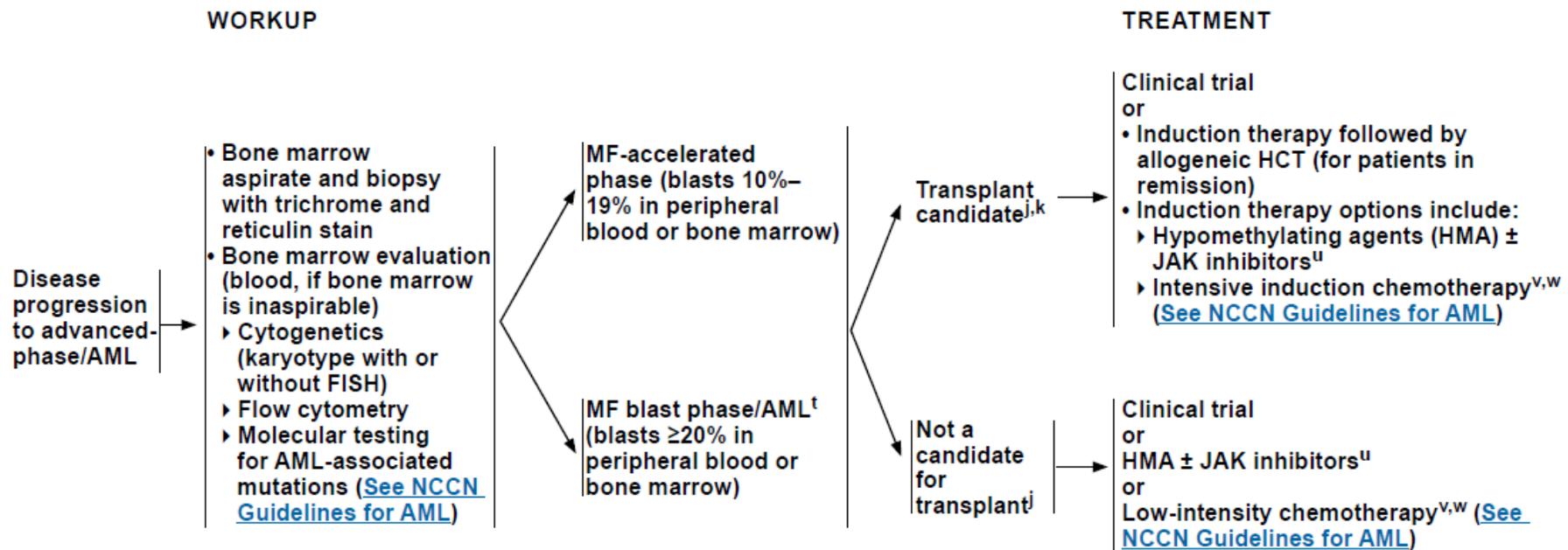
^q Presence of del(5q) is associated with better response rates with lenalidomide.

^r Start as a combination followed by tapering of prednisone over 3 months.

^s A clinical trial of luspatercept is preferred (if available).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



^j The selection of patients for allogeneic HCT should be based on age, performance status, major comorbid conditions, psychosocial status, patient preference, and availability of caregiver. Early referral to transplant is recommended for planning purposes. Bridging therapy can be used to decrease marrow blasts to an acceptable level prior to transplant.

^k JAK inhibitors may be continued near to the start of conditioning therapy for the improvement of splenomegaly and other disease-related symptoms, [see \(MPN-G, 1 of 5\). See Discussion](#) for the use of JAK inhibitors prior to transplant.

^t The WHO classification defines acute leukemia as ≥20% blasts in the marrow or blood. A diagnosis of AML may be made with less than 20% in patients with recurrent cytogenetic abnormalities [eg, t(15;17), t(8;21), t(16;16), inv(16)].

^u JAK inhibitors can be used in combination with HMA (azacitidine or decitabine) for the palliation of splenomegaly or other disease-related symptoms. There are very limited data regarding the use of fedratinib or pacritinib with HMAs.

^v Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome (TLS). [See Supportive Care for Patients with MPN \(MPN-F\)](#).

^w AML-type induction chemotherapy regimens are generally used for the management of disease progression of MPN. However, these regimens typically result in poor responses. Based on NGS panel results, low intensity/targeted therapy can be considered.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

SUPPORTIVE CARE FOR PATIENTS WITH MPN

MYELOFIBROSIS

- Transfusion support
 - › RBC transfusions for symptomatic anemia
 - › Platelet transfusions for thrombocytopenic bleeding or a platelet count $<10,000/\text{mm}^3$
 - › In transplant candidates, use leukocyte-reduced blood products to prevent HLA alloimmunization and reduce the risk of cytomegalovirus (CMV) transmission.
- Consider antifibrinolytic agents for bleeding that is refractory to transfusions.
- Iron chelation could be considered for patients who have received >20 transfusions and/or ferritin >2500 ng/mL in patients with lower-risk MF. However, the role of iron chelation remains unclear.
- Antibiotic prophylaxis for recurrent infections is recommended. [See NCCN Guidelines for Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections](#). In splenectomized patients, antibiotic prophylaxis should be given per [IDSA Guidelines](#).
- Vaccinations: [See NCCN Guidelines for Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections](#).
 - › Consider recombinant (killed) zoster vaccine for patients on ruxolitinib and fedratinib.
- Hematopoietic growth factor support
 - › ESAs: [See \(MF-3\)](#) for the management of MF-associated anemia. ESAs are generally less effective for patients with transfusion-dependent anemia.
 - › Consider G-CSF or GM-CSF for recurrent infections in patients with neutropenia. However, these should be used with caution in patients with an enlarged spleen since the use of G-CSF or GM-CSF has been associated with splenic rupture. [See NCCN Guidelines for Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections](#).
- Consider cytoreductive therapy (eg, hydroxyurea) for hyperproliferative manifestations of PMF (thrombocytosis or leukocytosis).
- Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome (TLS) for patients undergoing induction therapy for advanced-stage MF or disease progression to AML. [See NCCN Guidelines for Acute Myeloid Leukemia](#).
- Counseling at baseline and throughout disease course for assessment for, identification of, and decreasing cardiovascular risk factors (eg, smoking, diet, exercise, thrombotic and hemorrhagic risk factors).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

[Continued](#)

MPN-F

SUPPORTIVE CARE FOR PATIENTS WITH MPN

SYMPTOM MANAGEMENT IN PATIENTS WITH MPN

Disease-related symptoms commonly contribute to decreased quality of life in patients with MPN.¹ While JAK inhibitors have been shown to broadly improve disease-related symptoms, its use is not indicated in all patients with symptomatic MPN, and the presence of specific symptoms often requires a targeted approach. Pruritus, bone pain, and headaches/tinnitus occur across all MPN (albeit with some disease preference) and greatly impact quality of life. The optimal management of these symptoms in the setting of MPN has not been established and is based on subset analysis of large trials, small pilot studies, anecdotal evidence, extrapolation from other disease states, and expert opinion.

- Pruritus²⁻¹¹
 - › Initial efforts to improve pruritus should include sensitive skin care practice (ie, short showers, mild soap, moisturizing), optimized oral antihistamine therapy (ie, cetirizine, diphenhydramine), and topical steroids.
 - › Ruxolitinib was shown to improve pruritus in patients with ET, PV, and MF in the MAJIC-ET, RESPONSE, and COMFORT-I trials, respectively.
 - › Small pilot studies have shown SSRIs and narrow-band UVB to be effective in treating pruritic symptoms.
 - › Additional options include peginterferon alfa-2a, gabapentin, aprepitant, and immunosuppressant agents such as cyclosporine, methotrexate, azathioprine, mycophenolate mofetil, or dupilumab.
 - › A risk-stratified, step-wise approach should be utilized with the specific therapeutic option chosen based on strength of evidence, side effect profile, cost/benefit analysis, and concomitant disease-related symptoms.
- Bone Pain¹²⁻¹⁴
 - › Close evaluation to distinguish disease-related bone pain from arthralgias should be undertaken in order to identify symptoms that may be amenable to local therapies.
 - › Ruxolitinib was shown to stabilize bone/muscle pain in MF patients in the COMFORT-1 study.
 - › Loratadine and NSAIDs (naproxen) have been used in MPN-associated bone pain due to their efficacy in the treatment of growth-factor-related bone pain.
 - › Single-fraction radiation has been effective in temporarily relieving MPN-associated bone pain.
- Headache/Tinnitus¹⁵⁻²²
 - › Given the increased risk of vascular complications in patients with MPN (ie, stroke, retinal artery or vein thrombosis, cerebral venous thrombosis), all patients with new onset of neurologic symptoms including headache and tinnitus or with progressive refractory symptoms should undergo appropriate and indicated workup to assess for thrombosis.
 - › Low-dose aspirin (80–100 mg/day) has been shown to improve vasomotor symptoms including headache in patients with MPN. In patients with aspirin-resistant symptoms, consider a twice-daily rather than once-daily regimen of low-dose aspirin or alternative anti-platelet agents (clopidogrel 75 mg/day) as monotherapy or in combination with aspirin.
 - › Cyto reduction or phlebotomy if PV with elevated HCT when aspirin is ineffective at relieving symptoms.
 - › The use of ruxolitinib improves headache in patients with PV and associated iron deficiency, more so in patients with baseline iron deficiency.
 - › NSAIDs should be used with caution (given concurrent aspirin use).
 - › Consider treatment/prophylaxis with triptans or topiramate for migraine headaches.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

[Continued](#)

MPN-F

SUPPORTIVE CARE FOR PATIENTS WITH MPN

REFERENCES

- ¹ Mesa RA, Niblack J, Wadleigh M, 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;109:68-76.
- ² Saini KS, Patnaik MM, Tefferi A. Polycythemia vera-associated pruritus and its management. *Eur J Clin Invest* 2010;40:828-834.
- ³ Vaa BE, Wolanskyj AP, Roeker L, et al. Pruritus in primary myelofibrosis: Clinical and laboratory correlates. *Am J Hematol* 2012;87:136-138.
- ⁴ Tefferi A, Fonseca R. Selective serotonin reuptake inhibitors are effective in the treatment of polycythemia vera-associated pruritus. *Blood* 2002;99:267.
- ⁵ Baldo A, Sammarco E, Plaitano R, et al. Narrowband (TL-01) ultraviolet B phototherapy for pruritus in polycythaemia vera. *British J Dermatology* 2002;147:979-981.
- ⁶ Vaa BE, Tefferi A. Pruritus in primary myelofibrosis: Treatment attempts, response and outcomes. *Blood* 2013;122:4081.
- ⁷ Vaa BE, Tefferi A, Gangat N, et al. Pruritus in primary myelofibrosis: management options in the era of JAK inhibitors. *Ann Hematol* 2016;97:1185-1189.
- ⁸ Diehn F, Tefferi A. Pruritus in polycythaemia vera: prevalence, laboratory correlates and management. *Br J Haematol* 2001;115:619-621.
- ⁹ Vannucchi AM, Kiladjan JJ, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med* 2015;372:426-435.
- ¹⁰ Ishii T, Wang J, Zhang W, et al. Pivotal role of mast cells in pruritogenesis in patients with myeloproliferative disorders. *Blood* 2009;113:5942-5950.
- ¹¹ Harrison CN, Mead AJ, Panchal A, et al. Ruxolitinib vs best available therapy for ET intolerant or resistant to hydroxycarbamide. *Blood* 2017;130:1889-1897.
- ¹² Kirshner JJ, McDonald MC, Kruter F, et al. NOLAN: a randomized, phase 2 study to estimate the effect of prophylactic naproxen or loratadine vs no prophylactic treatment on bone pain in patients with early-stage breast cancer receiving chemotherapy and pegfilgrastim. *Support Care Cancer* 2018;26:1323-1334.
- ¹³ Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:799-807.
- ¹⁴ Neben-Wittich MA, Brown PD, Tefferi A. Successful treatment of severe extremity pain in myelofibrosis with low-dose single-fraction radiation therapy. *Am J Hematol* 2010;85:808-810.
- ¹⁵ Frewin R, Dowson A. Headache in essential thrombocythaemia. *Int J Clin Pract* 2012;66:976-983.
- ¹⁶ Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens, et al. Platelet-mediated erythromelalgic, cerebral, ocular and coronary microvascular ischemic and thrombotic manifestations in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera: a distinct aspirin-responsive and coumadin-resistant arterial thrombophilia. *Platelets* 2006;17:528-44.
- ¹⁷ Pascale S, Petrucci G, Dragani A, et al. Aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in essential thrombocythemia is explained by accelerated renewal of the drug target. *Blood* 2012;119:3595-603.
- ¹⁸ Tefferi A, Barbui T. Essential thrombocythemia and polycythemia vera: Focus on clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2015;90:1283-1293.
- ¹⁹ Michiels JJ. Erythromelalgia and vascular complications in polycythemia vera. *Semin Thromb Hemost* 1997;23:441-454.
- ²⁰ Verstovsek S, Harrison CN, Kiladjan JJ, et al. Markers of iron deficiency in patients with polycythemia vera receiving ruxolitinib or best available therapy. *Leuk Res* 2017;56:52-59.
- ²¹ Mesa R, Verstovsek S, Kiladjan JJ, et al. Changes in quality of life and disease-related symptoms in patients with polycythemia vera receiving ruxolitinib or standard therapy. *Eur J Haematol* 2016;97:192-200.
- ²² Billot S, Kouroupi EG, Le Guilloux J, et al. Neurological disorders in essential thrombocythemia. *Haematologica* 2011;96:1866-1869.

SPECIAL CONSIDERATIONS FOR THE USE OF JAK INHIBITORS¹

RUXOLITINIB

- CBC with differential and comprehensive metabolic panel must be performed before initiating therapy, every 2 to 4 weeks until doses are stabilized, and then as clinically indicated. Consider monitoring uric acid and LDH.
- A baseline MPN-SAF TSS (MPN-10) (prior to initiation of therapy) is recommended to monitor symptoms during the course of therapy.
- Symptoms may return to pretreatment levels over a period of approximately one week following discontinuation or interruption of ruxolitinib. Consider tapering the dose of ruxolitinib gradually, when discontinuing or interrupting therapy with ruxolitinib for reasons other than thrombocytopenia or neutropenia.
- Monitor spleen size either by palpation or imaging.

Myelofibrosis (MF)

Dosing and administration:

The recommended initial dosing of ruxolitinib (as described in the full prescribing information) is dependent on the patient's baseline platelet counts. However, certain clinical situations may support initiation of ruxolitinib at a lower dose with subsequent dose adjustments.

- 50 X 10⁹/L to less than 100 X 10⁹/L: 5 mg twice daily
- 100 X 10⁹/L - 200 X 10⁹/L: 15 mg twice daily
- >200 X 10⁹/L: 20 mg twice daily

Dose modifications based on insufficient response:

- Increase dose as tolerated, at 4-week intervals, in 5 mg twice daily increments to a maximum of 10 mg twice daily (if <100 x 10⁹/L)/ 25 mg twice daily (if >100 x 10⁹/L).
- Doses should not be increased during the first 4 weeks of therapy and not more frequently than every 2 weeks.
- Consider dose increases in patients who meet all of the following conditions. Discontinue if no response or improvement of symptoms after 6 months.
 - ▶ Failure to achieve a 50% reduction in palpable splenomegaly or symptom improvement or a 35% reduction in spleen volume as

measured by CT or MRI. Inadequate reduction in splenomegaly is determined by the treating clinician. Less than 50% reduction in palpable splenomegaly may be clinically meaningful and justify continued use of ruxolitinib.

- ▶ Platelet count >125 X 10⁹/L at 4 weeks and platelet count never <100 X 10⁹/L; ANC levels greater than 0.75 X 10⁹/L.

Polycythemia Vera (PV)

Dosing and administration:

The recommended initial dosing of ruxolitinib (as described in the full prescribing information) is 10 mg twice daily. Doses may be titrated based on safety and efficacy.

Dose modifications based on insufficient response:

- Dose modification should be based on the efficacy of ruxolitinib (eg, improving phlebotomy burden, symptom burden, and splenomegaly) versus toxicity.
- Doses may be increased as tolerated in 5-mg twice-daily increments to a maximum of 25 mg twice daily.
- Doses should not be increased during the first 4 weeks of therapy and not more frequently than every 2 weeks.

¹ Please refer to package insert for full prescribing information available at <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Continued
MPN-G

SPECIAL CONSIDERATIONS FOR THE USE OF JAK INHIBITORS¹ RUXOLITINIB

Dose Modifications for Adverse Reactions:

Hematologic Toxicities

Thrombocytopenia should be managed by dose reduction or dose interruption (at the discretion of treating clinician based on clinical parameters). Platelet transfusions may be necessary. Management of anemia may require blood transfusions and/or dose modifications. Severe neutropenia (ANC less than $0.5 \times 10^9/L$) was generally reversible by withholding ruxolitinib. Ruxolitinib may be restarted at prior dose or with subsequent modifications if necessary after recovery of the hematologic parameter(s) to acceptable levels. Monitor CBCs every 2 to 4 weeks until doses are stabilized, and then as clinically indicated. See prescribing information for dose modifications for hematologic toxicities.

Non-Hematologic Toxicities

Lipid Elevations

Ruxolitinib has been associated with increases in lipid parameters, including total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, and triglycerides. Assess lipid parameters approximately 8–12 weeks following initiation of ruxolitinib. Monitor and treat according to clinical guidelines for the management of hyperlipidemia.

Renal Impairment

Dose reduction is recommended for patients with moderate creatinine clearance [CrCl] (CrCl 30–59 mL/min) or severe renal impairment (CrCl 15–29 mL/min) with a platelet count between $50 \times 10^9/L$ and $150 \times 10^9/L$. See prescribing information for dose adjustments related to renal impairment.

Hepatic Impairment

Dose reduction is recommended for patients with any degree of hepatic impairment and platelet count between $50 \times 10^9/L$ and $150 \times 10^9/L$. See prescribing information for dose adjustments related to hepatic impairment.

Infections

Ruxolitinib is associated with a potentially increased risk of opportunistic infections. Patients should be assessed for the risk of developing serious bacterial, mycobacterial, fungal, and viral infections. Patients receiving ruxolitinib should be carefully observed for signs and symptoms of infections. Appropriate treatment should be initiated promptly to resolve active serious infections before initiating ruxolitinib therapy.

Tuberculosis

Tuberculosis infection has been reported in patients receiving ruxolitinib. Patients should be evaluated for tuberculosis risk factors, and those at higher risk should be tested for latent infection. Consultation with a physician with expertise in the treatment of tuberculosis is recommended prior to initiating ruxolitinib for patients with evidence of active or latent tuberculosis.

Hepatitis B

Increases in hepatitis B viral load (HBV-DNA titer) with or without associated elevations in alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase have been reported in patients with chronic HBV infections treated with ruxolitinib. Patients with chronic HBV infection should be treated and monitored according to clinical guidelines.

PML and Herpes Zoster

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) and herpes zoster virus (HZV) infection have been reported in patients treated with ruxolitinib. If PML is suspected, ruxolitinib should be discontinued. Patients with suspected HZV infection should be treated and monitored according to clinical guidelines. Consider the use of non-live, subunit herpes zoster vaccine for patients receiving ruxolitinib.

Non-Melanoma Skin Cancer

Non-melanoma skin cancers including basal cell, squamous cell, and Merkel cell carcinoma have occurred in patients treated with ruxolitinib. Perform annual skin examinations.

¹ Please refer to package insert for full prescribing information available at <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Continued

MPN-G

SPECIAL CONSIDERATIONS FOR THE USE OF JAK INHIBITORS¹ FEDRATINIB

- Serious and fatal encephalopathy, including Wernicke encephalopathy, has occurred in patients treated with fedratinib. Wernicke encephalopathy is a neurologic emergency.
- Thiamine (vitamin B1) level, CBC with platelets, and nutritional status should be assessed in all patients prior to starting fedratinib, periodically during treatment, and as clinically indicated.
- Fedratinib should not be started in patients with thiamine deficiency, and if low, should be repleted prior to treatment initiation. If Wernicke encephalopathy is suspected, discontinue fedratinib immediately and initiate parenteral thiamine. Monitor until symptoms resolve or improve and thiamine levels normalize.

Myelofibrosis (MF)

Dosing and administration:

The recommended initial dosing of fedratinib (as described in the full prescribing information) is 400 mg once daily for patients with a baseline platelet count $\geq 50 \times 10^9/L$.

- Fedratinib may be taken with or without food. Administration with a high-fat meal may reduce the incidence of nausea and vomiting.
- For patients who are on treatment with ruxolitinib: taper and discontinue ruxolitinib according to the ruxolitinib prescribing information before initiation of fedratinib.

Dose modifications for concomitant use of strong CYP3A4 inhibitors:

Reduce fedratinib dose to 200 mg once daily. In cases where co-administration with a strong CYP3A4 inhibitor is discontinued, fedratinib dose should be increased to 300 mg once daily during the first 2 weeks after discontinuation of the CYP3A4 inhibitor, and then to 400 mg once daily thereafter as tolerated.

Dose modifications for adverse reactions:

Hematologic Toxicities

Grade 4 neutropenia or grade 4 thrombocytopenia or grade 3 thrombocytopenia with active bleeding should be managed with dose interruption until resolved to grade ≤ 2 or baseline. Fedratinib should be restarted at 100 mg daily below the last given dose. Dose reductions should be considered for patients who become transfusion-dependent during treatment with fedratinib.

Non-Hematologic Toxicities

Renal impairment

Reduce fedratinib dose to 200 mg once daily for patients with severe renal impairment (CrCl 15–29 mL/min as estimated by Cockcroft-Gault equation).

Hepatic toxicity

Monitor hepatic function at baseline, periodically during treatment, and as clinically indicated. Grade ≥ 3 elevations in ALT, AST, or bilirubin should be managed with dose interruption until resolved to grade ≤ 1 or baseline. Fedratinib should be restarted at 100 mg daily below the last given dose. Monitor ALT, AST, and bilirubin (total and direct) more frequently following the dose reduction. If there is reoccurrence of a grade ≥ 3 elevation, discontinue treatment with fedratinib.

Gastrointestinal toxicity

Grade ≥ 3 nausea, vomiting, or diarrhea not responding to supportive measures within 48 hours should be managed with dose interruption until resolved to grade ≤ 1 or baseline. Fedratinib should be restarted at 100 mg daily below the last given dose. Consider providing appropriate prophylactic antiemetic therapy during treatment with fedratinib.

Amylase and lipase elevation

Monitor amylase and lipase at baseline, periodically during treatment, and as clinically indicated. Grade ≥ 3 amylase and/or lipase elevations should be managed with dose interruption until resolved to grade ≤ 1 or baseline. Fedratinib should be restarted at 100 mg daily below the last given dose.

Other grade ≥ 3 non-hematologic toxicities

Manage with dose interruption until resolved to grade ≤ 1 or baseline. Fedratinib should be restarted at 100 mg daily below the last given dose.

¹ Please refer to package insert for full prescribing information available at <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Continued

MPN-G

Barbui T et al., 2018 [1].

European LeukemiaNet

Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet

Zielsetzung/Fragestellung

This project aims to update the 2011 European LeukemiaNet (ELN) recommendations on the management of Phneg MPNs. The goal was to produce consensus-based recommendations in the areas where no scientific evidence is available, and evidence-based recommendations when controlled clinical trials were available.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt die methodischen Anforderungen nicht ausreichend. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz wird die Leitlinie jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: teilweise (keine Beteiligung von Betroffenen);
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: teilweise (potentielle Interessenkonflikte erklärt, Angaben zur Finanzierung fehlen);
- Systematische Suche der Evidenz (ohne Nennung der Recherchestrategie), systematische Auswahl und Bewertung der Evidenz unklar (siehe sonstige methodische Hinweise);
- Formale Konsensusprozesse beschrieben, externes Begutachtungsverfahren unklar;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig, Literaturverknüpfung ausschließlich im Hintergrundtext;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität nicht beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, 2011–2017 (March) and EMBASE, 2011–2017 (March)

LoE / GoR

- GRADE

Sonstige methodische Hinweise

- Laut Publikation basiert die Einschätzung der „quality of evidence“ auf einer Bewertung mittels GRADE. In diese Einschätzung fließt regelhaft eine Einschätzung des Biasrisikos ein. Ergebnisse der Biasrisikobewertung sind der Publikation nicht zu entnehmen.

Empfehlungen

Management of MF

Since the recommendations on the management of MF published in 2011 [24], a number of new therapeutic agents have been proposed and some of them have been experimentally tested [5, 6, 12–14, 70–74]. Among these, Ruxolitinib has been approved both by FDA and EMA. The Panel was thus questioned whether the new targeted therapy proved to favorably modify the natural history of the disease, or significantly prolong survival. By applying GRADE methodology, we derived pooled estimates across the two randomized controlled trials (COMFORT trials) and we calculated pooled HRs and 95% CIs using random-effect models for all-cause mortality [75]. We documented a significant benefit associated with ruxolitinib treatment at late follow-up. Our meta-analysis, however, failed to meet the “optimal information size” criteria: thus, we downgraded the confidence in the estimates of survival advantage of ruxolitinib for imprecision (too few events) [59]. A similar analysis was published by the Cochrane collaboration [76], and later on by Cervantes and co-workers [77]. These results suggested that the

evidence from the two COMFORT trials on improved survival in MF patients treated with ruxolitinib is moderate to poor. Therefore, the Panel agreed that moving to a disease-oriented therapeutic strategy with ruxolitinib for MF was not justified, and the revised recommendations were issued across the different phenotypes/problems of the disease.

5. 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; 366:799–807. [PubMed: 22375971]
6. 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; 366:787–98. [PubMed: 22375970]
12. Tefferi A, Al-Ali HK, Barosi G, Devos T, Gisslinger H, Jiang Q, et al. A randomized study of pomalidomide vs placebo in persons with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis and RBC-transfusion dependence. *Leukemia.* 2017; 31:1252. [PubMed: 28465517]
13. Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, Cervantes F, Mesa RA, Milligan D, et al. Safety and efficacy of fedratinib in patients with primary or secondary myelofibrosis: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2015; 1:643–51. [PubMed: 26181658]
14. Mesa RA, Kiladjian JJ, Catalano JV, Devos T, Egyed M, Hellmann A, et al. SIMPLIFY-1: A phase iii randomized trial of momelotinib versus ruxolitinib in janus kinase inhibitor-naïve patients with myelofibrosis. *J Clin Oncol.* 2017; 35:3844–50. [epub ahead of print]. [PubMed: 28930494]
24. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Grieshammer M, et al. European LeukemiaNet. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol.* 2011; 29:761–70. [PubMed: 21205761]
59. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence —imprecision. *J Clin Epidemiol.* 2011; 64:1283–93. [PubMed: 21839614]
70. Komrokji RS, Seymour JF, Roberts AW, Wadleigh M, To LB, Scherber R, et al. Results of a phase 2 study of Pacritinib (SB1518), a JAK2/JAK2 (V617F) inhibitor, in patients with myelofibrosis. *Blood.* 2015; 125:2649–56. [PubMed: 25762180]
71. Pardanani A, Laborde RR, Lasho TL, Finke C, Begna K, Al-Kali A, et al. Safety and efficacy of CYT387, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *Leukemia.* 2013; 27:1322–27. [PubMed: 23459451]
72. Mascarenhas JO, Talpaz M, Gupta V, Foltz LM, Savona MR, Paquette R, et al. Primary analysis of a phase II open-label trial of INCB039110, a selective JAK1 inhibitor, in patients with myelofibrosis. *Haematologica.* 2017; 102:327–35. [PubMed: 27789678]
73. Tefferi A, Lasho TL, Begna KH, Patnaik MM, Zblewski DL, Finke CM, et al. A pilot study of the telomerase inhibitor imetelstat for myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2015; 373:908–19. [PubMed: 26332545]
74. Duffield JS, Lupher ML Jr. PRM-151 (recombinant human serum amyloid P/pentraxin 2) for the treatment of fibrosis. *Drug News Perspect.* 2010; 23:305–15. [PubMed: 20603654]
75. Barosi G, Rosti V, Gale RP. Critical appraisal of the role of ruxolitinib in myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis. *Onco Targets Ther.* 2015; 8:1091–102. [PubMed: 26056473]
76. Martí-Carvajal AJ, Anand V, Solà I. Janus kinase-1 and Janus kinase-2 inhibitors for treating myelofibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 4:CD010298.
77. Cervantes F, Pereira A. Does ruxolitinib prolong the survival of patients with myelofibrosis? *Blood.* 2017; 129:832–37. [PubMed: 28031182]

Asymptomatic patients with low- or intermediate-1 risk disease

We recommend observation alone for IPSS/DIPSS/DIPSS-plus low- or intermediate-1 MF risk patients who lack significant symptoms, and who do not display significant anemia (hemoglobin < 10 g/dl), splenomegaly (palpable spleen size > 10 cm), leukocytosis (leukocyte count > 25 × 10⁹/l), or marked thrombocytosis (platelet count > 1000 × 10⁹/l). If cytoreductive treatment for the reduction of leukocytosis or thrombocytosis is indicated, the first-line drug of choice is hydroxyurea.

There is no evidence to support the value of disease-modifying therapy in patients with IPSS/DIPSS/DIPSS-plus low or intermediate-1 risk disease. However, some of these patients might require palliative therapy for anemia, splenomegaly, or constitutional symptoms, as recommended in the previous guidelines [24].

24. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Grieshammer M, et al. European LeukemiaNet. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol.* 2011; 29:761–70.

Treatment of MF-associated anemia

The choice of a specific drug for MF-associated anemia should be based on overall toxicity profile and its expected risk in the individual patient.

Androgen preparations should be avoided in patients with prostate disease or concomitant liver disease.

Thalidomide and its analogs should be avoided in patients with documented peripheral neuropathy grade 2, and its use should be strictly monitored in those with grade 1 neuropathy or who are at risk for such complication such as diabetics.

In patients with transfusion dependency, a low rate of response to epoetins is expected, therefore the risk/benefit of a therapeutic use with epoetins is questionable.

Lenalidomide use is justified in cases with the presence of del(5q31).

There is currently not enough evidence to recommend combination therapy for MF-associated anemia, other than the addition of a short course of prednisone therapy to treatment with thalidomide.

According to the 2011-ELN recommendations, treatment of MF-associated anemia includes androgens, prednisone, epoetins, danazol, thalidomide, or lenalidomide [24]. Recently, pomalidomide, a thalidomide analog, has been tested in a number of phase 2 and one phase 3 trial [12,78–84]. In a phase 3 randomized trial, 252 transfusion-dependent subjects were randomly assigned (2:1) to pomalidomide or placebo [12]. Trialists and subjects were blinded to treatment allocation. Pomalidomide and placebo achieved similar RBC-transfusion-independence response rates (16%).

At the end, no evidence-based recommendations for the best strategy of treating MF-associated anemia can be issued. The Panel discussed the limitations of conventional drug therapy on the basis of case reports [85, 86], and clinical experience.

12. Tefferi A, Al-Ali HK, Barosi G, Devos T, Gisslinger H, Jiang Q, et al. A randomized study of pomalidomide vs placebo in persons with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis and RBC-transfusion dependence. *Leukemia*. 2017; 31:1252. [PubMed: 28465517]

24. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, et al. European LeukemiaNet. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2011; 29:761–70. [PubMed: 21205761]

78. Ross DM. Responses to pomalidomide and placebo in myelofibrosis-related anaemia. *Leukemia*. 2017; 31:532–33. [PubMed: 27932792]

79. Schlenk RF, Stegelmann F, Reiter A, Jost E, Gattermann N, Hebart H, et al. Pomalidomide in myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis. *Leukemia*. 2017; 31:889–95. [PubMed: 27774990]

80. Daver N, Shastri A, Kadia T, Newberry K, Pemmaraju N, Jabbour E, et al. Phase II study of pomalidomide in combination with prednisone in patients with myelofibrosis and significant anemia. *Leuk Res*. 2014; 38:1126–29. [PubMed: 25047979]

81. Daver N, Shastri A, Kadia T, Newberry K, Pemmaraju N, Jabbour E, et al. Modest activity of pomalidomide in patients with myelofibrosis and significant anemia. *Leuk Res*. 2013; 37:1440–44. [PubMed: 23890523]

82. Begna KH, Pardanani A, Mesa R, Litzow MR, Hogan WJ, Hanson CA, et al. Long-term outcome of pomalidomide therapy in myelofibrosis. *Am J Hematol*. 2012; 87:66–8. [PubMed: 22081489]

83. Begna KH, Mesa RA, Pardanani A, Hogan WJ, Litzow MR, McClure RF, et al. A phase-2 trial of low-dose pomalidomide in myelofibrosis. *Leukemia*. 2011; 25:301–4. [PubMed: 21052089]

84. Mesa RA, Pardanani AD, Hussein K, Wu W, Schwager S, Litzow MR, et al. Phase1/-2 study of pomalidomide in myelofibrosis. *Am J Hematol*. 2010; 85:129–30. [PubMed: 20052748]

85. Huang J, Tefferi A. Erythropoiesis stimulating agents have limited therapeutic activity in transfusion-dependent patients with primary myelofibrosis regardless of serum erythropoietin level. *Eur J Haematol*. 2009; 83:154–55. [PubMed: 19366369]

86. Tefferi A, Lasho TL, Mesa RA, Pardanani A, Ketterling RP, Hanson CA. Lenalidomide therapy in del(5)(q31)-associated myelofibrosis: cytogenetic and JAK2V617F molecular remissions. *Leukemia*. 2007; 21:1827–28. [PubMed: 17460705]

Treatment of MF-associated splenomegaly

Ruxolitinib is recommended as first-line approach for MF-associated splenomegaly in patients with intermediate-2 or high-risk disease.

In patients with intermediate-1 risk disease and highly symptomatic splenomegaly, i.e., with the presence of local symptoms, or impairment of food intake, first-line therapy is ruxolitinib. In other patients with intermediate-1 risk disease, and in those with low-risk disease in need of therapy for MF-associated splenomegaly, hydroxyurea is recommended as first-line therapy.

Ruxolitinib is also recommended for reducing splenomegaly in patients with splenomegaly not responding or intolerant to hydroxyurea.

Conventionally, first-line therapy for MF-associated splenomegaly is hydroxyurea [24]. Since the major benefits of ruxolitinib therapy in MF were the reduction in splenomegaly and amelioration of MF-related symptoms [6, 87, 88], these results challenged the primary use of hydroxyurea in this indication. A GRADE analysis of COMFORT trials documented that the overall quality of evidence supporting the benefit of ruxolitinib in reducing splenomegaly in patients with intermediate-2 or high-risk disease was high, due to the randomized design, a clear demonstration of a dose–response relationship between ruxolitinib dose and spleen volume reduction. However, the quality of evidence was reduced due to unblindness and serious indirectness of the comparator [75]. For these limitations, the Panel argued for a limited use of the drug in the therapy of splenomegaly in MF. For low-intermediate-1 patients, the Panel reasoned that the extent of the benefit identifying the threshold for treatment is a function of the prognosis of patients and the toxicity/ inconveniences of therapy. Thus, patients with low-risk disease were judged to have no indication of use of ruxolitinib, while intermediate-1 disease are candidates to therapy only when symptoms in need of treatment are present.

6. 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; 366:787–98. [PubMed: 22375970]

24. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, et al. European LeukemiaNet. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol.* 2011; 29:761–70. [PubMed: 21205761]

75. Barosi G, Rosti V, Gale RP. Critical appraisal of the role of ruxolitinib in myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis. *Onco Targets Ther.* 2015; 8:1091–102. [PubMed: 26056473]

87. Mead AJ, Milojkovic D, Knapper S, Garg M, Chacko J, Farquharson M, et al. Response to ruxolitinib in patients with intermediate-1-, intermediate-2-, and high-risk myelofibrosis: results of the UK ROBUST Trial. *Br J Haematol.* 2015; 170:29–39. [PubMed: 25824940]

88. Al-Ali HK, Griesshammer M, le Coutre P, Waller CF, Liberati AM, Schafhausen P, et al. Safety and efficacy of ruxolitinib in an open-label, multicenter, single-arm phase 3b expanded-access study in patients with myelofibrosis: a snapshot of 1144 patients in the JUMP trial. *Haematologica.* 2016; 101:1065–73. [PubMed: 27247324]

Allogeneic stem cell transplantation

We recommend considering allogeneic stem cell transplant for all transplant-eligible patients with IPSS/DIPSS/DIPSS-plus high or intermediate-2 risk.

The Panel also recommended consideration of allogeneic stem cell transplantation for transplant-eligible patients with IPSS/DIPSS/DIPSS-Plus intermediate-1 risk score who present with either refractory, transfusion-dependent anemia, a percentage of blasts in peripheral blood > 2% in at least two repeated manual measurements, adverse cytogenetics, or high-risk mutations.

In this situation, the transplant procedure should be performed in a controlled setting (registries, clinical trial).

Current guidelines candidate to allo-SCT those patients with intermediate-2 or high-risk disease [24]. The emergence of new prognostic predictors, such as MF-associated mutations [3, 4, 33, 34], adverse cytogenetics [46, 47], high need of transfusions [48, 49], or high number of circulating blasts [89], drew the Panel to discuss the value of new detrimental markers in widening the transplant indication, particularly in those patients who have an intermediate-1 risk disease. In a recent study on the impact of molecular genetics on the outcome after allo-SCT [90], patients with ASXL1 mutations had a lower transplant success rate than all comers. The Panel judged this result as preliminary due to the small number of patients analyzed. Moreover, the Panel argued that there is no evidence that allo-SCT cannot

overcome the risks associated with the ASXL1 mutational pattern. Thus, the Panel favored considering allo-SCT in these patients.

3. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, Score J, Mannarelli C, Pancrazzi A, et al. The number of prognostically detrimental mutations and prognosis in primary myelofibrosis: an international study of 797 patients. *Leukemia*. 2014; 28:1804–10. [PubMed: 24549259]
4. Tefferi A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. *Leukemia*. 2010; 24:1128–38. [PubMed: 20428194]
33. Tefferi A, Thiele J, Vannucchi AM, Barbui T. An overview on CALR and CSF3R mutations and a proposal for revision of WHO diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2014; 28:1407–13. [PubMed: 24441292]
34. Tefferi A, Finke CM, Lasho TL, Wassie EA, Knudson R, Ketterling RP, et al. U2AF1 mutations in primary myelofibrosis are strongly associated with anemia and thrombocytopenia despite clustering with JAK2V617F and normal karyotype. *Leukemia*. 2014; 28:431–33. [PubMed: 24097336]
46. Hussein K, Pardanani AD, Van Dyke DL, Hanson CA, Tefferi. International Prognostic Scoring System-independent cytogenetic risk categorization in primary myelofibrosis. *Blood*. 2010; 115:496–99. [PubMed: 19901264]
47. Caramazza D, Begna KH, Gangat N, Vaidya R, Siragusa S, Van Dyke DL, et al. Refined cytogenetic-risk categorization for overall and leukemia-free survival in primary myelofibrosis: a single center study of 433 patients. *Leukemia*. 2011; 25:82–8. [PubMed: 20944670]
48. Tefferi A, Siragusa S, Hussein K, Schwager SM, Hanson CA, Pardanani A, et al. Transfusion-dependency at presentation and its acquisition in the first year of diagnosis are both equally detrimental for survival in primary myelofibrosis—prognostic relevance is independent of IPSS or karyotype. *Am J Hematol*. 2010; 85:14–7. [PubMed: 20029953]
49. Elena C, Passamonti F, Rumi E, Malcovati L, Arcaini L, Boveri E, et al. Red blood cell transfusion-dependency implies a poor survival in primary myelofibrosis irrespective of IPSS and DIPSS. *Haematologica*. 2011; 96:167–70. [PubMed: 20884708]
89. Rago A, Latagliata R, Montanaro M, Montefusco E, Andriani A, Crescenzi SL, et al. Hemoglobin levels and circulating blasts are two easily evaluable diagnostic parameters highly predictive of leukemic transformation in primary myelofibrosis. *Leuk Res*. 2015; 39:314–17. [PubMed: 25636356]
90. Kröger N, Panagiota V, Badbaran A, Zabelina T, Triviai I, Araujo Cruz MM, et al. Impact of molecular genetics on outcome in myelofibrosis patients after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017; 23:1095–101. [PubMed: 28389256]

Splenectomy

Splenectomy remains a viable palliative treatment option for drug-refractory symptomatic splenomegaly and may be considered when drug-induced anemia hampers the effective use of hydroxyurea or ruxolitinib.

In patients with symptomatic and progressive splenomegaly, which proved to be resistant to medical therapy, in particular to hydroxyurea, ruxolitinib, or experimental therapies, splenectomy necessarily remains an option [91]. Recent reports on splenectomy in MF [90, 92] have confirmed the seminal results derived from the largest series of cases [93, 94].

90. Kröger N, Panagiota V, Badbaran A, Zabelina T, Triviai I, Araujo Cruz MM, et al. Impact of molecular genetics on outcome in myelofibrosis patients after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017; 23:1095–101. [PubMed: 28389256]
91. Barosi G, Vannucchi AM, De Stefano V, Pane F, Passamonti F, Rambaldi A, et al. Identifying and addressing unmet clinical needs in Ph-neg classical myeloproliferative neoplasms: a consensusbased SIE, SIES, GITMO position paper. *Leuk Res*. 2014; 38:155–160. [PubMed: 24378116]
92. Santos FP, Tam CS, Kantarjian H, Cortes J, Thomas D, Pollock R, et al. Splenectomy in patients with myeloproliferative neoplasms: efficacy, complications and impact on survival and transformation. *Leuk Lymphoma*. 2014; 55:121–7. [PubMed: 23573823]
93. Mesa RA, Nagorney DS, Schwager S, Allred J, Tefferi A. Palliative goals, patient selection, and perioperative platelet management: outcomes and lessons from 3 decades of splenectomy for myelofibrosis with myeloid metaplasia at the Mayo Clinic. *Cancer*. 2006; 107:361–70. [PubMed: 16770787]
94. Barosi G, Ambrosetti A, Buratti A, Finelli C, Liberato NL, Quaglini S, et al. Splenectomy for patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia: pretreatment variables and outcome prediction. *Leukemia*. 1993; 7:200–206. [PubMed: 8426474]

Marchetti M et al., 2017 [2].

European LeukemiaNet - Italian Society of Haematology

Which patients with myelofibrosis should receive ruxolitinib therapy? ELN-SIE evidence-based recommendations

Zielsetzung/Fragestellung

The European LeukemiaNet and the Italian Society of Hematology shared the aim of building evidence-based recommendations for the use of ruxolitinib according to the GRADE methodology.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: teilweise (keine Beteiligung von Betroffenen);
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: teilweise (potentielle Interessenkonflikte erklärt, Angaben zur Finanzierung fehlen);
- Systematische Suche der Evidenz (ohne Angabe der Recherchestrategie und des Abschlusses des Suchzeitraums), systematische Auswahl und Bewertung der Evidenz unklar (siehe sonstige methodische Hinweise);
- Formale Konsensusprozesse für einzelne Entwicklungsschritte beschrieben, externes Begutachtungsverfahren unklar;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität nicht beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, ASH proceedings from 2013 ahead and EHA proceedings from 2013 ahead (kein Ende des Suchzeitraums angegeben)

LoE / GoR

- GRADE

Sonstige methodische Hinweise

- Laut Publikation basiert die Einschätzung der „quality of evidence“ auf einer Bewertung mittels GRADE. In diese Einschätzung fließt regelhaft eine Einschätzung des Biasrisikos ein. Ergebnisse der Biasrisikobewertung sind der Publikation nicht zu entnehmen.

Empfehlungen

Splenomegaly

Although evidence suggests that ruxolitinib is effective in reducing splenomegaly in any patient risk category, the benefit/risk profile of the drug favors its use for improving splenomegaly in selected patients.

Ruxolitinib is recommended for improving splenomegaly in:

- Patients with intermediate-2- or high-risk disease and either symptomatic or severe splenomegaly (strong recommendation)
- Patients with intermediate-1-risk disease and either symptomatic or severe splenomegaly not responsive or intolerant to HU or IFN (weak recommendation)

- Patients with intermediate-1-risk disease and both symptomatic and severe splenomegaly not previously treated with any cytoreductive agent (weak recommendation)

Panel discussion

The panel agreed that patients with symptomatic and/or severe splenomegaly not responding to prior treatment should receive ruxolitinib, based on the rapid and durable reduction of spleen size reported by the COMFORT trials.^{4,5,13} The panel deemed that cytoreduction-naïve patients with symptomatic or severe splenomegaly, who also need a rapid and sustained spleen reduction, were expected to get from ruxolitinib a similar incremental benefit as pretreated patients.

Despite the lack of comparative evidence, the panel also recommended ruxolitinib in a limited subset of patients with intermediate-1-risk disease whose quality of life is severely impaired by huge symptomatic spleens or splenomegaly-related symptoms not responsive to prior therapies.

Finally, the panel did not provide any operative definition for 'progressive splenomegaly'; however, it deemed that treatments aimed at preventing severe or symptomatic splenomegaly might be effectively implemented in patients with progressive increase of spleen size, although no evidence from clinical trials supports a specific treatment pathway.

4 Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovska V et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 787–798.

5 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; 366: 799–807.

13 Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Knoop L et al. Long-term findings from COMFORT-III, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia* 2016; 30: 1701–1707.

Disease-related symptoms

Accurate assessment by the tools such as MPN10 should be performed before any clinical decision regarding the use of ruxolitinib for improving disease-associated symptoms.

Ruxolitinib is recommended for improving disease-related symptoms in patients with a MPN10 score > 44 or refractory severe itching (score > 6) or unintended weight loss (> 10% in the past 6 months) not attributable to other causes or unexplained fever (strong recommendation).

Panel discussion

The panel deemed that a systematic and quantitative assessment of MF-associated symptoms with MPN10 was feasible and necessary prior to treatment decisions. The panel also considered the structured summary of evidence and the poor quality of the evidence supporting a benefit of ruxolitinib as compared with BAT, mainly HU. However, the rapid and sustained action of ruxolitinib upon itching, appetite and fatigue was considered to be sufficient to strongly recommend it in patients carrying a high burden of symptoms, that is to say, with a MPN10 score < 44. The panel also deemed that ruxolitinib could be recommended for controlling some specific severe symptoms, such as itching, relevant weight loss or fever, irrespectively of the overall MPN10 score. The recommendation was judged to be valid also in patients with intermediate-1-risk disease, while no exclusion criterion for low-risk patients was required, as disease-related symptoms are very rare in this setting and would often mean that patient risk category is increasing.

Survival

The evidence supports a survival benefit associated with ruxolitinib but its quality according to GRADE was judged to be very low. Therefore, ruxolitinib should not be recommended uniquely for improving survival (weak recommendation).

Panel discussion. The panel judges that the universal prescription of a drug should be based on solid evidence supporting amelioration of one of the most relevant end point, which is survival. The panel therefore deemed that the quality of available evidence for a survival benefit of ruxolitinib versus HU or IFN was not sufficient to support a recommendation.

Table 1. List of PICOs

<i>PICO</i>	<i>Patient</i>	<i>Outcome</i>	<i>Comparator</i>	<i>Quality of evidence</i>
1	Cytoreduction-naïve symptomatic splenomegaly	Splenomegaly	Hydroxyurea	Moderate
3	Cytoreduction-naïve asymptomatic progressive splenomegaly	Splenomegaly	Hydroxyurea	Low
2	Cytoreduction-naïve symptomatic splenomegaly	Splenomegaly	Interferon	Very low
4	Cytoreduction-naïve asymptomatic progressive splenomegaly	Splenomegaly	Interferon	—
5	HU-refractory/intolerant symptomatic splenomegaly	Splenomegaly	Interferon	Low
6	HU-refractory/intolerant asymptomatic progressive splenomegaly	Splenomegaly	Interferon	Very low
7	Naïve patients	Disease-associated symptoms	Prednisone	Very low
8	Refractory to prednisone	Disease-associated symptoms	Hydroxyurea	Low
9	Refractory to prednisone	Disease-associated symptoms	Interferon	Very low
10	High risk	Survival	Hydroxyurea	Very low
11	INT2 risk	Survival	Hydroxyurea	Very low
12	INT1 risk	Survival	Hydroxyurea	—
13	High risk	Survival	Interferon	—
14	INT2 risk	Survival	Interferon	—
15	INT1 risk	Survival	Interferon	—
16	High risk—HU-refractory	Survival	Interferon	Very low
17	INT2 risk—HU-refractory	Survival	Interferon	Very low
18	INT1 risk—HU-refractory	Survival	Interferon	—

Abbreviations: HU, hydroxycarbamide; INT, intermediate; PICO, Patient Intervention Comparator Outcome. INT1 and INT2 according to the IPSS and DIPSS scoring systems.^{44,45}

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 06 of 12, June 2022)
am 13.06.2022

#	Suchfrage
1	[mh Splenomegaly]
2	(splenomegal* OR spleenomegal*):ti,ab,kw
3	((spleen OR spleens) AND enlarg*):ti,ab,kw
4	[mh "Primary Myelofibrosis"]
5	(myelofibros* OR (bone NEXT marrow NEXT fibros*)):ti,ab,kw
6	[mh "Polycythemia Vera"]
7	((polycythem* OR polycythaemi* OR postpolycythem* OR postpolycythaemi*) AND (vera OR rubra OR ruba)):ti,ab,kw
8	[mh "Thrombocytopenia, Essential"]
9	(thrombocytopenia* OR thrombocythaemia*):ti,ab,kw
10	[mh "Myeloproliferative Disorders"]
11	(myeloproliferativ* OR MPN):ti,ab,kw
12	(philadelphia AND chromosome AND negative):ti,ab,kw OR (ph-neg OR ph-negative):ti,ab,kw
13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
14	#13 with Cochrane Library publication date from Jun 2017 to present

Systematic Reviews in PubMed am 13.06.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	splenomegaly[mh]
2	(splenomegal*[tiab] OR spleenomegal*[tiab])
3	((spleen[tiab] OR spleens[tiab])) AND enlarg*[tiab]
4	primary myelofibrosis[mh]
5	(myelofibros*[tiab]) OR bone marrow fibros*[tiab]
6	polycythemia vera[mh]
7	((polycythem*[tiab] OR polycythaemi*[tiab] OR postpolycythem*[tiab] OR postpolycythaemi*[tiab])) AND (vera[tiab] OR rubra[tiab] OR ruba[tiab])
8	thrombocytopenia, essential[mh]
9	(thrombocytopenia*[tiab] OR thrombocythaemia*[tiab])
10	"Myeloproliferative Disorders"[Mesh:NoExp]
11	(myeloproliferativ*[tiab] OR MPN[tiab])
12	((Philadelphia[tiab] AND chromosome[tiab] AND negative[tiab])) OR (ph-neg[tiab] OR ph-negative[tiab])
13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12

#	Suchfrage
14	(#13) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))
15	(#14) AND ("2017/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
16	(#15) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 13.06.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	splenomegaly[mh]
2	(splenomegal*[tiab] OR spleenomegal*[tiab])
3	((spleen[tiab] OR spleens[tiab])) AND enlarg*[tiab]

#	Suchfrage
4	primary myelofibrosis[mh]
5	(myelofibros*[tiab]) OR bone marrow fibros*[tiab]
6	polycythemia vera[mh]
7	((polycythem*[tiab] OR polycythaemi*[tiab] OR postpolycythem*[tiab] OR postpolycythaemi*[tiab])) AND (vera[tiab] OR rubra[tiab] OR ruba[tiab])
8	thrombocytopenia, essential[mh]
9	(thrombocytopenia*[tiab] OR thrombocythaemia*[tiab])
10	"Myeloproliferative Disorders"[Mesh:NoExp]
11	(myeloproliferativ*[tiab] OR MPN[tiab])
12	((Philadelphia[tiab] AND chromosome[tiab] AND negative[tiab])) OR (ph-neg[tiab] OR ph-negative[tiab])
13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
14	(#13) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
15	((#14) AND ("2017/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
16	(#15) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 14.06.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- *Alberta Health Service (AHS)*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*
- *National Cancer Institute (NCI)*

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R, et al.** Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia* 2018;32(5):1057-1069.
2. **Marchetti M, Barosi G, Cervantes F, Birgegard G, Griesshammer M, Harrison C, et al.** Which patients with myelofibrosis should receive ruxolitinib therapy? ELN-SIE evidence-based recommendations. *Leukemia* 2017;31(4):882-888.
3. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Myeloproliferative neoplasms, Version 2.2022 [online]. 04.2022. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2022. [Zugriff: 14.06.2022]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpn.pdf.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6
2021-AbD-010**

Kontaktdaten

Fachgesellschaft

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Indikation

Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patienten mit primärer Markfibrose (PMF), Markfibrose (MF) nach Polycythaemia vera (PV) oder Markfibrose nach essentieller Thrombozythämie (ET), die nicht mit Janus-Associated-Kinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren) therapiert wurden oder die mit einem JAK-Inhibitor behandelt wurden.

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Die Myelofibrose (MF) ist eine seltene klonale Erkrankung der pluripotenten hämatopoetischen Stamm- und Progenitorzellen. Die Myelofibrose kann entweder de novo als primäre Myelofibrose (PMF) oder sekundär aus einer Polycythaemia Vera (PV) oder einer essentiellen Thrombozythämie (ET) als sogenannte post-PV- (post-PV-MF) bzw. post-ET-Myelofibrose (post-ET-MF) entstehen. Die Therapie richtet sich nach dem Stadium der Erkrankung und der Symptomatik, nicht nach der Ätiologie. Die Therapie bei symptomatischen, behandlungsbedürftigen Pat. ist abhängig vom Progressionsrisiko, einschl. dem genetischen Risiko:

- Niedrig- oder Intermediärrisiko, keine krankheitsbedingte Splenomegalie, keine Symptome: abwarten, Problem-orientierte Therapie
- Niedrig- oder Intermediärrisiko, krankheitsbedingte Splenomegalie oder Symptome: symptomatisch: Ruxolitinib oder Fedratinib, Symptomtherapie
- Intermediärrisiko 2 oder Hochrisiko: allogene Stammzelltransplantation; falls nicht möglich: Therapie wie bei Niedrig- oder Intermediärrisiko.

Akzeptierte Risiko-Scores bei der Myelofibrose sind DIPPS, DIPPS-Plus oder MIPSSv2, bzw. MYSEC bei der sekundären Myelofibrose.

Die Wahl der medikamentösen Zweitlinientherapie – nach Vorbehandlung mit einem JAK-Inhibitor – ist nicht standardisiert. Eine übliche Vorgehensweise ist:

- Nach Ruxolitinib: Fedratinib
- Nach Fedratinib: Ruxolitinib
- Nach Ruxolitinib oder Fedratinib:
 - allogene Stammzelltransplantation bei kurativem Ansatz
 - Symptom-orientierte Therapie, in Einzelfällen Splenektomie oder Milzbestrahlung.

Die Behandlung der Anämie bei MF-Pat. erfolgt primär im Rahmen des Gesamtkonzeptes. Basis ist die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bei transfusionsbedürftigen Pat. Insbesondere bei zusätzlicher

Kontaktdaten

Fachgesellschaft

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Indikation

Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patienten mit primärer Markfibrose (PMF), Markfibrose (MF) nach Polycythaemia vera (PV) oder Markfibrose nach essentieller Thrombozythämie (ET), die nicht mit Janus-Associated-Kinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren) therapiert wurden oder die mit einem JAK-Inhibitor behandelt wurden.

Autoimmunhämolyse werden Kortikosteroide eingesetzt. Erythropoetin ist wirksam, aber formal in dieser Indikation nicht zugelassen.

Fragestellung

Der Stand des Wissens hat sich unseren letzten Stellungnahmen aus dem Januar 2022 zu diesen Indikationen nicht grundlegend geändert. In der Fragestellung fehlt die Einteilung nach dem Progressionsrisiko.

Stand des Wissens

Die Myelofibrose ist eine seltene klonale Erkrankung der pluripotenten hämatopoetischen Stamm- und Progenitorzellen [1, 2]. Die Therapie der Myelofibrose orientiert sich an der Zuordnung zur Risikogruppe, an der Symptomatik und der Komorbidität. Die Therapiestruktur ist in Abbildung 1 zusammengestellt. Die Therapie der primären und sekundären Myelofibrose richtet sich nach den jeweiligen Risikoscores [15, 16] und der Symptomatik. Sie ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Therapiestruktur von Primärer Myelofibrose (PMF), Post-ET- oder Post-PV- Myelofibrose [1]

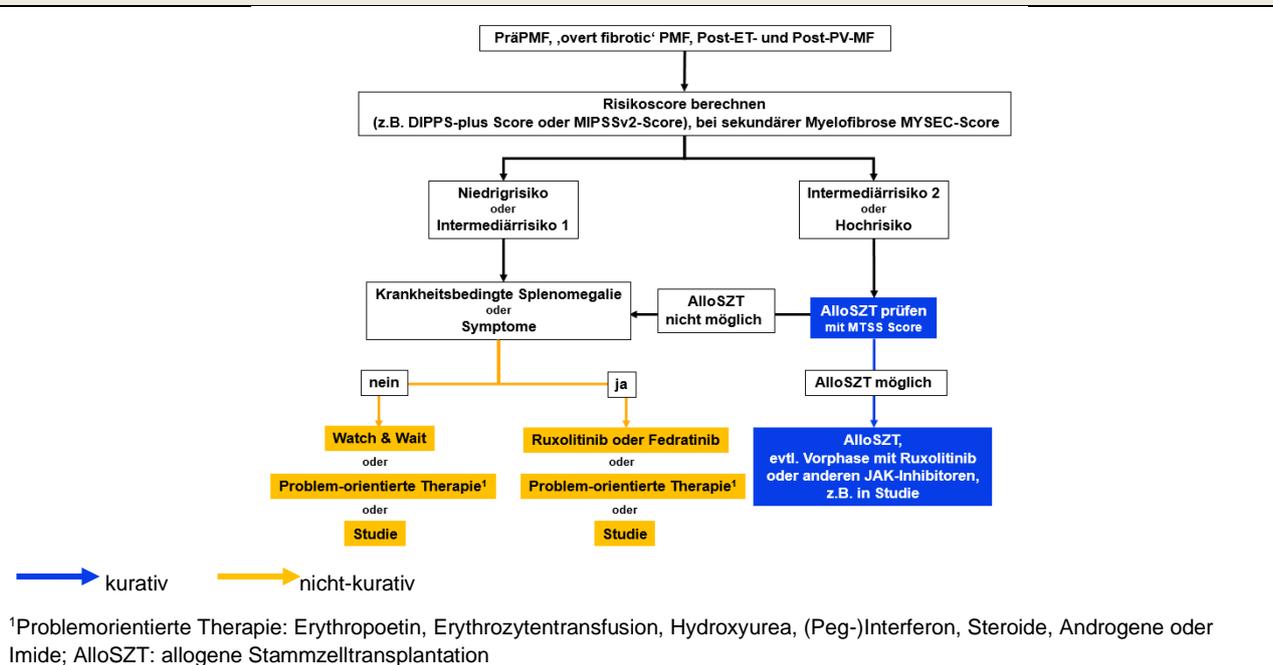
Kontaktdaten

Fachgesellschaft

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Indikation

Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patienten mit primärer Markfibrose (PMF), Markfibrose (MF) nach Polycythaemia vera (PV) oder Markfibrose nach essentieller Thrombozythämie (ET), die nicht mit Janus-Associated-Kinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren) therapiert wurden oder die mit einem JAK-Inhibitor behandelt wurden.



Kurative Therapie

Die einzige potentiell kurative Therapie ist die allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) [3-6]. Ein*e passende*r Spender*in ist Voraussetzung. Eine alloSZT sollten insbesondere Pat. in den prognostisch ungünstigen Stadien Intermediärrisiko 2 und Hochrisiko erhalten, wenn sie in einem transplantationsfähigen Zustand sind und ein biologisches Alter bis zu etwa 70 Jahren haben. Bei Intermediärrisiko 1 konnte kein Überlebensvorteil für eine der beiden Therapieformen gezeigt werden [4].

Nicht-kurative Therapie

Bei Pat. mit einem Niedrig- oder Intermediärrisiko 1 ohne klinische Probleme (keine Splenomegalie-bedingten Beschwerden, keine konstitutionellen, MF-bedingten Beschwerden) sollte aufgrund der relativ guten Prognose eine watch & wait-Strategie verfolgt oder der Einschluss in ein entsprechendes Studienkonzept geprüft werden. Pat. mit Intermediärrisiko 2 und Hochrisiko, die nicht für eine kurative

<p>Kontaktdaten</p> <p><i>Fachgesellschaft</i> DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</p>
<p>Indikation</p> <p>Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei anämischen erwachsenen Patienten mit primärer Markfibrose (PMF), Markfibrose (MF) nach Polycythaemia vera (PV) oder Markfibrose nach essentieller Thrombozythämie (ET), die nicht mit Janus-Associated-Kinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren) therapiert wurden oder die mit einem JAK-Inhibitor behandelt wurden.</p>
<p>allogene Stammzelltransplantation in Frage kommen, sollten problemorientiert oder in einem entsprechenden Studienkonzept behandelt werden.</p> <p>Mit dem oralen JAK1/2-Inhibitor Ruxolitinib steht seit 2012 die erste zugelassene, effektive und gut verträgliche medikamentöse Therapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor für die Behandlung der primären Myelofibrose (PMF) bzw. der post-PV-/post-ET-Myelofibrose zur Verfügung. Der Einsatz von Ruxolitinib ist bei krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomatik bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (PMF), Post-PV-MF und Post-ET-MF indiziert. Durch Ruxolitinib werden insbesondere die Splenomegalie und die krankheitsassoziierten Symptome positiv beeinflusst. Darüber hinaus ist in beiden Phase III Zulassungsstudien (COMFORT I und II) [7, 8] und in einer post hoc-Analyse auch ein lebensverlängernder Effekt für Ruxolitinib festgestellt worden [9]. Die Therapie mit Ruxolitinib ist als Langzeittherapie vorgesehen.</p> <p>Fedratinib, ein JAK2- und FLT3-Inhibitor, wurde in Europa auf der Basis der Daten der Phase III JAKARTA und JAKARTA-2 Studien zugelassen [10-13]. Fedratinib zeigte eine klinisch bedeutsame Reduktion des Milzvolumens und der Symptomatik bei Pat., deren Erkrankung unter Ruxolitinib progredient verlief (JAKARTA-2) oder die noch keinen JAK-Inhibitor erhalten hatten (JAKARTA). Als schwere Nebenwirkungen traten im klinischen Entwicklungsprogramm, das insgesamt 608 Proband*innen einschloss, acht schwere Verdachtsfälle von Wernicke-Enzephalopathien auf, von denen einer tödlich verlief. Allerdings blieb in der Reanalyse dieser Daten nur ein eindeutiger Fall von Wernicke-Enzephalopathie übrig, so dass diese Komplikation in der Rückschau ein eher seltenes Ereignis darstellt. Ursächlich wird ein Zusammenhang mit Malnutrition und Thiaminmangel diskutiert.</p> <p>Für die Behandlung von Pat., die nicht ausreichend auf Ruxolitinib ansprechen, ist seit Februar 2021 Fedratinib für die EU zugelassen. Fedratinib ist ein JAK2- und FLT3-Inhibitor. Die Zulassung erfolgte auf der Basis von JAKARTA-2, einer einarmigen Phase-2-Studie bei 97 Pat. nach Vorbehandlung mit einem JAK-Inhibitor [10-13]. Darin führte Fedratinib in einer Dosierung von 400 mg / Tag im intraindividuellen Vergleich zur Reduktion der Milzgröße und zur klinisch relevanten Linderung von belastenden Symptomen. Die Effekte waren allerdings weniger ausgeprägt als bei nicht-vorbehandelten Pat..</p> <p>Zur Behandlung von Pat., die nicht ausreichend auf Fedratinib ansprechen, gibt es (noch) keinen evidenzbasierten Standard. Eine Option ist der Einsatz von Ruxolitinib [7-9]. Ruxolitinib wurde in der Zulassungsstudie auch bei Pat. eingesetzt, die mit Hydroxyurea vorbehandelt waren, aber nicht bei mit Fedratinib-vorbehandelten Pat..</p>

Kontaktdaten <i>Fachgesellschaft</i> DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
Indikation Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patienten mit primärer Markfibrose (PMF), Markfibrose (MF) nach Polycythaemia vera (PV) oder Markfibrose nach essentieller Thrombozythämie (ET), die nicht mit Janus-Associated-Kinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren) therapiert wurden oder die mit einem JAK-Inhibitor behandelt wurden.
<p>Unverzichtbar für die Beeinflussung der Morbidität und die Verbesserung der Lebensqualität sind Problem-orientierte Therapieverfahren [1, 2]. Zu den besonders relevanten Symptomen gehört auch die Anämie. Zur Behandlung einer therapiebedürftigen Anämie können insbesondere bei zusätzlicher Autoimmunhämolyse (niedriges Haptoglobin und evtl. positiver Coombs-Test) Kortikosteroide eingesetzt werden [2]. Es sollte mit einer initialen Dosis von 0,5 mg Prednisolon pro kg Körpergewicht über 3 Wochen begonnen werden. Anschließend sollte die Dosis reduziert und ggf. eine Dauertherapie mit niedrigen Dosen unterhalb der Cushingschwelle durchgeführt werden. Etwa ein Drittel der Pat. sprechen auf diese Therapie an, die meisten allerdings nur vorübergehend. Ein Eisenmangel als Ursache für die Anämie sollte ausgeschlossen werden.</p> <p>In einigen Publikationen wird die Wertigkeit der Erythropoetin-Behandlung in Hinblick auf die PMF-bedingte Anämie beschrieben [14]. Bei einer initialen Gabe von 3 x 10.000 I.E. pro Woche kann mit einem Ansprechen bei etwa der Hälfte der Pat. gerechnet werden. Es kann bis zu 3 Monaten dauern, bis ein Ansprechen auftritt. Komplette Remissionen (vollständige Rückbildung des Transfusionsbedarfes und Normalisierung des Hb-Wertes) treten in ca. 20 bis 25 % der Fälle auf. Ein Serumerythropoetin-Spiegel <125 U/l ist Voraussetzung für ein günstiges Ansprechen auf Erythropoetin. Mit pegylierten Langzeitpräparaten werden vergleichbare Ansprechraten erzielt. Zu beachten ist allerdings, dass unter Erythropoietin die Splenomegalie durch Stimulation der extramedullären Blutbildung deutlich zunehmen kann.</p> <p>Im Off-Label-Use werden regelhaft Androgene und Immunmodulatoren eingesetzt, auch mit nachhaltigem Erfolg [1].</p> <p>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patienten mit primärer Markfibrose (PMF), Markfibrose (MF) nach Polycythaemia vera (PV) oder Markfibrose nach essentieller Thrombozythämie (ET), die nicht mit Janus-Associated-Kinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren) therapiert wurden oder die mit einem JAK-Inhibitor behandelt wurden“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</p> <p>Ja, wichtig ist vor allem das Progressionsrisiko (einschl. des genetischen Risikos) und der daraus resultierende Einfluss auf die Überlebensprognose. Die verschiedenen Therapiemöglichkeiten in Abhängigkeit vom Progressionsrisiko sind oben dargestellt. Auch der Grad der Anämie vor oder unter Therapie mit verfügbaren JAK-Inhibitoren und das Ausmaß der Splenomegalie können Einfluss auf die Wahl der Therapie haben. Neuere, derzeit in klinischen Studien untersuchte Therapieverfahren, zielen</p>

Kontakt Daten <i>Fachgesellschaft</i> DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
Indikation Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patienten mit primärer Markfibrose (PMF), Markfibrose (MF) nach Polycythaemia vera (PV) oder Markfibrose nach essentieller Thrombozythämie (ET), die nicht mit Janus-Associated-Kinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren) therapiert wurden oder die mit einem JAK-Inhibitor behandelt wurden.
insbesondere darauf ab, die Therapieergebnisse von Pat. mit dieser speziellen Problematik zu verbessern.
Literatur / Referenzen <ol style="list-style-type: none">1. Griebshammer M et al.: Onkopedia DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, Dezember 2021. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/primaere-myelofibrose-pmf/@@guideline/html/index.html2. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al.: Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. Leukemia 32(5):1057-69, 2018. DOI: 10.1038/s41375-018-0077-1.3. Kröger NM, Deeg JH, Olavarria E, et al.: Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group. Leukemia 29:2126-33, 2015. DOI:10.1038/leu.2015.2334. Kröger N, Giorgino T, Scott BL, et al.: Impact of allogeneic stem cell transplantation on survival of patients less than 65 years of age with primary myelofibrosis. Blood 125:3347-3350, 2015. DOI:10.1182/blood-2014-10-6083155. Kröger N, Holler E, Kobbe G, et al.: Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood 114:5264-70, 2009. DOI:10.1182/blood-2009-07-2348806. McLornan DP, Yakoub-Agha I, Robin M, et al: State-of-the-art review: allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis in 2019. Haematologica 104:659-668, 2019. DOI:10.3324/haematol.2018.2061517. Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, et al.: Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. J Hematol Oncol 10(1):156, 2017. DOI: 10.1186/s13045-017-0527-7.8. Kvasnicka HM, Thiele J, Bueso-Ramos CE, et al.: Long-term effects of ruxolitinib versus best available therapy on bone marrow fibrosis in patients with myelofibrosis. J Hematol Oncol 11(1):42, 2018. DOI: 10.1186/s13045-018-0585-5.9. Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, et al.: Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. J Hematol Oncol 10:156, 2017.

Kontaktdaten <i>Fachgesellschaft</i> DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
Indikation Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patienten mit primärer Markfibrose (PMF), Markfibrose (MF) nach Polycythaemia vera (PV) oder Markfibrose nach essentieller Thrombozythämie (ET), die nicht mit Janus-Associated-Kinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren) therapiert wurden oder die mit einem JAK-Inhibitor behandelt wurden.
<p>DOI:10.1186/s13045-017-0527-7</p> <ol style="list-style-type: none">10. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM et al.: Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study. Lancet Haematol 4:e317-324, 2017. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30088-111. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM et al.: Fedratinib Improves Myelofibrosis-related Symptoms and Health-related Quality of Life in Patients with Myelofibrosis Previously Treated with Ruxolitinib: Patient-reported Outcomes from the Phase II JAKARTA2 Trial. Hemasphere 5:e562, 2021. DOI: 10.1097/HS9.000000000000056212. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM et al.: Fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: An updated analysis of the JAKARTA2 study using stringent criteria for ruxolitinib failure. Am J Hematol 95:594-603, 2020. DOI: 10.1002/ajh.2577713. Harrison CN, Kiladjian JJ, Verstovsek S et al.: OVERALL AND PROGRESSION-FREE SURVIVAL IN PATIENTS TREATED WITH FEDRATINIB AS FIRST-LINE MYELOFIBROSIS (MF) THERAPY AND AFTER PRIOR RUXOLITINIB (RUX): RESULTS FROM THE JAKARTA AND JAKARTA2 TRIALS. EHA 2021. https://library.ehaweb.org/eha/2021/eha2021-virtual-congress/324611/claire.harrison.overall.and.progression-free-survival.in.patients.treated.with.html?f=menu%3D14%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D3%2Aspeaker%3D2934314. Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Hernández-Boluda JC, et al.: Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature. Br J Haematol 127:399-403, 2004. DOI:10.1111/j.1365-2141.2004.0522915. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G et al.: MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients With Primary Myelofibrosis. J Clin Oncol 36:310-318, 2018. DOI:10.1200/JCO.2017.76.488616. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al.: MIPSS70+ Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis. J Clin Oncol 36:1769-70, 2018. DOI:10.1200/JCO.2018.78.9867