

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ruxolitinib (JAKAVI®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 Kodierung A

*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*

**Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	5
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	6
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	9
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	9
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	15
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	22
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	26
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	27
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	27
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	36
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	36
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	41
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	48
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	58
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	60
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	63
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	64
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	68
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	68
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	71
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan	72
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	81
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	84
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	84

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	24
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	26
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	37
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	40
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	46
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	52
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	53
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	58

Abbildungsverzeichnis

Seite

No table of figures entries found.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AML	Akute Myeloische Leukämie
ASS	Azetylsalizylsäure
BAT	„Best Available Therapy“ (Beste verfügbare Therapie)
CI	Konfidenzintervall
DDD	Defined Daily Dose
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	„European Public Assessment Report“
EU	Europäische Union
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
IPSS	“International Prognostic Scoring System”
IWG-MRT	“International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment”
IU	„International Unit“
JAK	Januskinase
KG	Körpergewicht
MF	Myelofibrose
n.a.	Nicht anwendbar
PET-MF	Post Essentielle Thrombozythämie Myelofibrose
PMF	Primäre Myelofibrose
PPV-MF	Post Polycythaemia Vera Myelofibrose
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	„Summary of Product Characteristics“
STAT	„Signal Transducers and Activators of Transcription“
TNF	Tumornekrosefaktor

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse 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 G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Ruxolitinib (JAKAVI[®]) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens („orphan drug“) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 (EMA 2009), dessen Umsatz in den letzten 12 Kalendermonaten den Betrag von 50 Mio. € nicht übersteigt. Der medizinische Zusatznutzen gilt daher nach § 35 a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die arzneimittelrechtliche Zulassung als belegt. Nach § 35 a Abs. 1 Satz 10 Hs. 2 SGB V müssen für Orphan Drugs unterhalb der Umsatzschwelle keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden. Daher bedarf es keiner Ausführungen zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Auch gemäß der Ausführungen des G-BA in seinem Schreiben an die Novartis Pharma GmbH vom 07.06.2012 [1] ist 3.1 des Moduls 3 nicht auszufüllen.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung
Die folgenden Ausführungen erfolgen daher freiwillig und stellen keine Anerkennung einer Rechtspflicht zum Nachweis eines Zusatznutzens im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Als zweckmäßige Vergleichstherapien für Ruxolitinib wurden die Komparatoren aus den beiden Zulassungsstudien COMFORT I (INCB18424-351) und COMFORT II (CINC424A2352) [2, 3] gewählt. Es handelt sich im Falle der COMFORT I – Studie um eine Placebothherapie, und im Falle der COMFORT II – Studie um die „Best Available Therapy“ (BAT). Unter dem Begriff der „Best Available Therapy“ sind neben der Nichttherapie („Watch & Wait“) mehrere medikamentöse Therapieoptionen zusammengefasst (Auflistung in absteigender Reihenfolge der Anwendungshäufigkeit in der COMFORT II – Studie):

Hydroxycarbamid (Hydroxyharnstoff)

Anagrelid

Prednison

Methylprednisolon

Prednisolon

Epoietin alfa

Thalidomid

Lenalidomid

Mercaptopurin

Thioguanin

Danazol

Pegasys

Interferon alpha

Melphalan

Azetylsalicylsäure

Cytarabin

Colchicin

Im BAT-Arm der COMFORT II – Studie konnten die Patienten auch mehr als eine der BAT-Therapien erhalten. Sowohl die Gabe der einzelnen Substanzen, als auch deren Kombinationen waren erlaubt. Ebenso wurde die Dauer der Gabe der einzelnen Substanzen jeweils vom behandelnden Arzt patientenindividuell festgelegt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapien für Ruxolitinib geht auf das Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss vom 21. März 2012 zurück (Beratungsanforderung 2012-B-001, Niederschrift vom 20.04.2012), [4].

Im Rahmen dieses Beratungsgesprächs wurden seitens des Gemeinsamen Bundesausschusses, die seit der ersten Beschlussfassung zum Ausmaß des Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden geänderten Anforderungen an das zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Arzneimitteln für seltene Leiden vorzulegende Erkenntnismaterial erläutert. Hieraus ging hervor, dass das Ausmaß des Zusatznutzens gesetzeskonform auf der Basis der arzneimittelrechtlichen Zulassung und der sie begründenden Studien zu bewerten ist. Bis zu einer Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro müssen keine Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu einer vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden.

Dementsprechend erfolgt im vorliegenden Nutzendossier für Ruxolitinib die Darstellung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens und dessen therapeutischer Bedeutung, mit Blick auf die Komparatoren aus den Zulassungsstudien, Placebo und „Best Available Therapy“.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung
Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Da im Vorfeld der Erstellung des vorliegenden Nutzendossiers ein Beratungsgespräch zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie beim Gemeinsamen Bundesausschuss stattgefunden hat, basiert die Informationsbeschaffung für den vorangegangenen Abschnitt auf der Niederschrift zu diesem Beratungsgespräch und auf den Studienprotokollen / Studienberichten der Zulassungstudien COMFORT I (INCB18424-351) und COMFORT II (CINC424A2352).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

[1] Schreiben des GBA an Novartis vom 07.06.2012

[2] Studienprotokoll und Studienbericht COMFORT I (INCB18424-351)

[3] Studienprotokoll und Studienbericht COMFORT II (CINC424A2352)

[4] Beratungsanforderung 2012-B-001, Niederschrift vom 20.04.2012

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

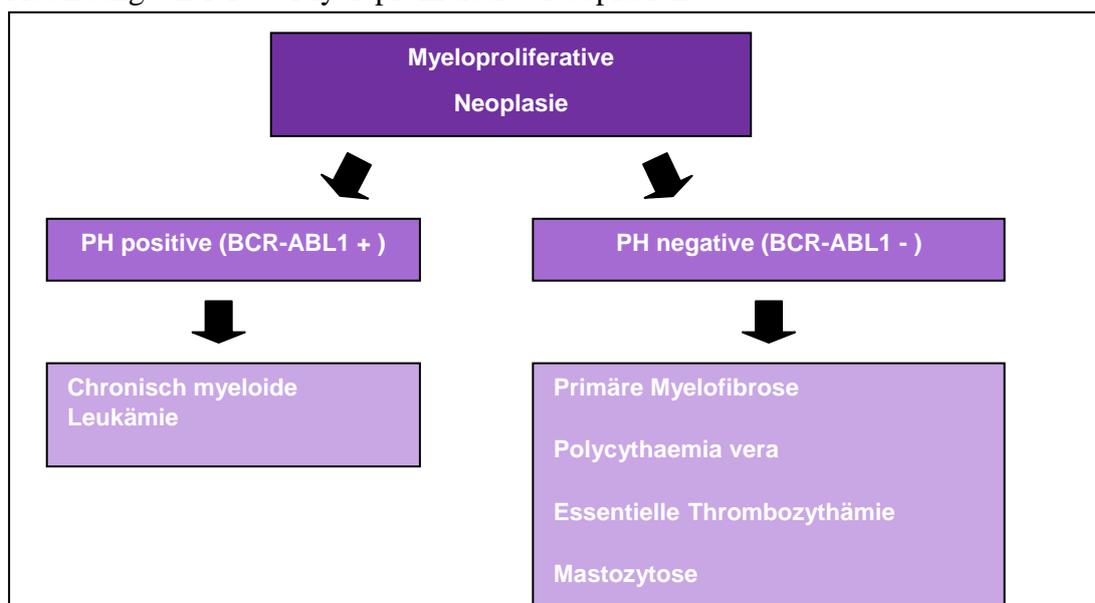
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung
Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bei der Myelofibrose handelt es sich um eine Reihe von hämatologischen Veränderungen mit vielfältiger klinischer Symptomatik. Gemäß WHO-Klassifizierung aus dem Jahr 2008 [69], zählt die Erkrankung zu den "klassischen" myeloproliferativen Neoplasien (MPN = „myeloproliferative neoplasms“) und wird in Abhängigkeit von dem Vorhandensein des Philadelphia-Chromosom als (Ph)-positiv oder negativ eingestuft. Bei den Ph-negativen MPN unterscheidet man bei der Myelofibrose zwischen einer primären Myelofibrose (PMF) und den sekundären Myelofibrosen. Letztere entwickeln sich aus einer Polycythaemia vera (PPV-MF) oder einer Essentiellen Thrombozythämie (PET-MF). (Abbildung 3.2.1.1) [7,58,75].

Abbildung 3.2.1.1 Myeloproliferative Neoplasien



Bei Myeloproliferativen Neoplasien kommt es zu krankhaften Veränderungen der hämatopoietischen Stamm- bzw. Progenitorzelle, die in einer pathologischen Proliferation oder Differenzierung myeloider Blutzellen resultiert. Auf molekularer Ebene wird die Myelofibrose mit einer Dysregulation der Januskinase (JAK)-Signalweiterleitung in Verbindung gebracht. Diese leitet im gesunden Organismus durch hämatopoetische Wachstumsfaktoren und andere Zytokine ausgelöste Signale weiter und ist somit essentiell notwendig für eine normale Hämatopoese und ein funktionierendes Immunsystem. Dabei sind die vier Mitglieder der JAK-Familie – JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2 – mit unterschiedlichen Zytokin-Rezeptoren assoziiert, und erst durch eine spezielle Kombination von Rezeptor, JAK-Protei-

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendungen und STAT-Proteinen (Signal Transducers and Activators of Transcription) erfolgt die gewünschte zelluläre Reaktion [16,26,53].

Pathogenetisch kommt es, unabhängig vom Ursprung der Myelofibrose, zu einer klonalen Stammzellproliferation, verbunden mit einer erhöhten Konzentration an verschiedenen inflammatorischen (z. B. Interleukin-1, Interleukin-6, TNF- α , MIP-1) und proangiogenetischen Zytokinen im Serum [46,52,72]. Die JAK2-Mutation hat eine ungeregelte stimulierende Aktivität der JAK2 zur Folge, welches wiederum die Zellproliferation und damit die Progression der Myelofibrose, wie z. B. die zunehmende Fibrotisierung des Knochenmarks, vorantreibt [52,67]. Die hierbei fast ausschließlich auftretende Mutation im JAK2-Gen ist dabei die V617F-Punktmutation [15].

Bei etwa 50 % der Myelofibrose-Patienten liegt eine somatische Mutation auf dem JAK2-Gen vor, bei der es durch den Basenaustausch an Position 1849 des Exon 14 (von Guanin zu Thymin) zu einem Aminosäureaustausch (von Valin (V) zu Phenylalanin (F)) an Position 617 kommt (JAK2^{V617F}) [46,72]. Mittlerweile sind noch einige andere Mutationen bekannt, die ebenso wie JAK2^{V617F} zur konstitutionellen Aktivierung des JAK2-STAT5-Signaltransduktionswegs und zum Phänotyp einer MPN führen. In ihrer funktionellen Ausprägungen ähneln diese Mutationen denen der JAK2^{V617F}-Mutation, allerdings treten sie mit geringerer Häufigkeit bei Myelofibrose-Patienten als die erwähnte JAK2^{V617F} Mutation auf (siehe Tabelle 3.2.1.1) [43,71]. Da aber alle diese Mutationen bereits bei frühen Progenitorzellen auftreten, können sie nicht die primäre Ursache für die proliferativen Veränderungen sein [71].

Tabelle 3.2.1.1 Genetische Veränderungen, die mit MPNs assoziiert sind [22]

Genetische Veränderung	MPNS Subtyp	Frequenz
JAK2 ^{V617F}	Polycythaemia vera	>95%
	Essentielle Thrombozythemia	~60%
	Primäre Myelofibrose	~60%
JAK2 exon 12	Polycythaemia vera	~2%
Thrombopoetin-Rezeptorgen MPL ^{W515L/K*}	Primäre Myelofibrose	~8%
	Essentielle Thrombozythemia	~8%

Im Verlauf einer Myelofibrose kommt es durch eine übermäßige Bildung an Kollagen- und Retikulinfasern zu einer einsetzenden Vernarbung (Fibrose) des Knochenmarks (Myelon) und als Folge dessen zu einem Mangel an Leukozyten, Thrombozyten und Erythrozyten. Eine progressive Anämie, Leukopenie (im späten Stadium der Erkrankung) oder Leukozytose, Thrombozytopenie (im späten Stadium der Erkrankung) oder Thrombozythämie mit einhergehenden Thrombosen und Blutungen sind klinische Anzeichen der Myelofibrose. Durch eine Auslagerung der Erythropoese, die man als extramedulläre Hämatopoese bezeichnet, kommt es zur Vergrößerung der Milz (Splenomegalie) und auch später der Leber (Hepatomegalie) [1]. Die organspezifischen Megalien, in Kombination mit krankheitsbedingt erhöhten Zytokin-Spiegeln, können schwere konstitutionelle Symptome hervorrufen [1,40,68]. Bei progressi-

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung vom Krankheitsverlauf kann sich die Splenomegalie immer weiter ausprägen und zu einem Milzinfarkt führen [1]. Thromboembolische Komplikationen sind vermehrt atypisch lokalisiert, das heißt es kann z.B. zu einer Pfortaderthrombose, einem Budd Chiari Syndrom oder zu vergleichbaren Komplikationen kommen [17,66].

Die Myelofibrose verläuft im initialen Stadium zunächst meist asymptomatisch. Erste Anzeichen einer Erkrankung werden oftmals im Rahmen von routinemäßig erstellten Blutbildern festgestellt (hierbei am häufigsten eine Thrombozytose und/oder eine Anämie) [17]. Eine Splenomegalie gehört zu den pathologischen Veränderungen der Myelofibrose und führt zu einer Vielzahl an Symptomen in Verbindung mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität. Dabei werden neben der extramedullären Hämatopoese auch unreife Blutzellen aus dem Rückenmark in der Milz eingelagert, die ebenso wie die erhöhten Zytokinpiegel in einer Organvergrößerung resultieren [1,57]. Betroffene Patienten berichten aufgrund der Organvergrößerung über abdominale Schmerzen, frühzeitige Sättigung und Gewichtsverlust. Darüber hinaus sind auch weitere Co-Morbiditäten wie pulmonale und kardiovaskuläre Beeinträchtigungen mit einer Splenomegalie assoziiert (siehe Tabelle 3.2.1.2). Bei einer weiter fortschreitenden Splenomegalie kann es zu einem Milzinfarkt kommen [41,72,82]. Während ein Teil der mit einer Splenomegalie in Zusammenhang stehender Symptome eher mechanisch durch die Organvergrößerung hervorgerufen wird, beruhen andere auf der gesteigerten Funktion der Milz [38,64].

Tabelle 3.2.1.2 Splenomegalie-assoziierte Symptome und Komplikationen

Mechanische Effekte aufgrund der Organgröße	Abdominale Schmerzen, generelle Schmerzen, vorzeitige Sättigung, Leistungsminderung, Dyspnoe, Hypertension, Milzschmerzen, Milzinfarkt
Milz-Funktion (Hyperaktivität)	Arteriellcs Aneurysma, Notwendigkeit einer Transfusion
Hämatologie	Anämie, Leukämie Progression, Leukopenie, Leukozytose, Panzytopenie, Thalassämie, Thrombozytopenie, Thrombozytose
Konstitution	Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß
Andere	Knochenschmerzen, Müdigkeit, Infektionen, Juckreiz, Osteosklerose, Asthma, Blutungen, Diabetes, Schilddrüsen-Erkrankungen, Ösophagusvarizen

Wie in einer Studie von Tefferi et al. (2011) gezeigt werden konnte, kommt es auf molekularer Ebene zu einer Überexpression von inflammatorischen Zytokinen. Ein Vergleich von

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung Myelofibrose-Patienten (n=127) mit gesunden Kontrollpersonen (n=35) zeigte, dass bei den Patienten signifikant erhöhte IL1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, G-CSF, HGF, VEGF und TNF- α sowie Interferon- α Werte vorlagen [74]. Diese Überexpression von inflammatorischen Zytokinen vermitteln die eigentliche Fibrose und führen dazu, dass gesundes Knochenmark durch vernarbtes Gewebe verdrängt wird. Bei weiterem Fortschreiten dieses Prozesses ist die Funktionalität des Knochenmarks immer weiter eingeschränkt. Es kommt zur Anämie mit verringertem Gehalt an weißen Blutkörperchen und Blutplättchen [31,51,72,73]. Pathologisch veränderte Blutzellen gelangen aus dem Knochenmark in die Milz, teilen sich dort unkontrolliert und führen zu einer gesteigerten Zytokin-Produktion. Damit verschiebt sich das immunologische Gleichgewicht weiter, die Folge sind erhöhte Serum-IgE-Spiegel und andere Entzündungswerte, die sich in den konstitutionellen Symptomen Fieber, Nachtschweiß und Kachexie manifestieren [1,47].

Eine Myelofibrose-assoziierte Anämie beruht in erster Linie auf der gestörten Hämatopoese und der Verdrängung von gesundem hämatopoetisch aktivem Gewebe durch Fibrogen und Kollagen-Fasern. Der durchschnittliche Hämoglobinwert der Patienten bei Diagnose liegt bei 10-11 g/100 ml, wobei ca. 35-54 % der Patienten nur einen Wert von < 10 g/100 ml aufweisen und dementsprechend auch alle für eine Anämie typischen klinischen Symptome (z. B. Müdigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit) aufweisen [46]. Typisch für Myelofibrosen sind die konstitutionellen Symptome mit abdominalen Beschwerden, Nachtschweiß, Juckreiz, Müdigkeit (Fatigue), Fieber, Gewichtsverlust sowie Muskel- und Knochenschmerzen, die wie bereits erwähnt verschiedene Ursachen haben. Zum Teil resultieren sie eher mechanisch aufgrund der vergrößerten Milz, zum anderen eher physiologisch aufgrund der Anämie und der erhöhten Zytokinpiegel. Zum Zeitpunkt der Diagnose berichten etwa 27-35 % der Patienten über konstitutionelle Symptome [46]. Hierbei scheinen Fatigue, Pruritus, Nachtschweiß und Knochenschmerzen die Hauptsymptome zu sein, wie eine Befragung von 1179 betroffenen Patienten ergab [40].

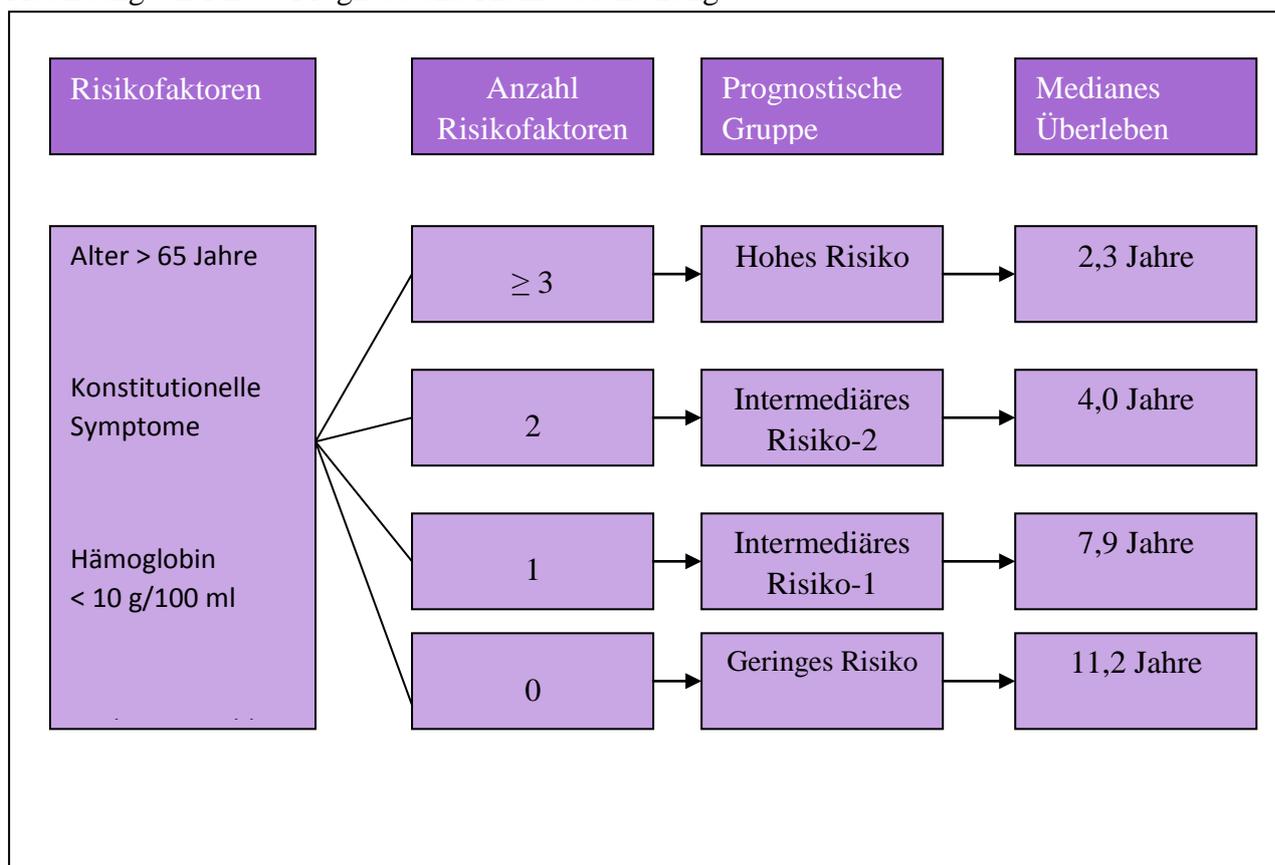
Bei einem progressiven Krankheitsverlauf kann es zu einem Übergang in eine akute myeloische Leukämie (AML) kommen, in diesem Fall ist die Überlebensprognose deutlich geringer als bei einer primär auftretenden AML [1]. Generell muss die Myelofibrose als lebensbedrohende Erkrankungen mit substantieller Morbidität und einer gesteigerten Mortalität angesehen werden. Das 10-Jahres-Risiko für eine Transformation in eine AML beträgt 3,9% - 23% [36,40,68].

Dennoch liegen nur wenige konkrete Daten bezüglich der durchschnittlichen Überlebenserwartung vor, wobei zu berücksichtigen ist, dass bei einem Teil der Patienten die Erkrankung jahrelang nicht diagnostiziert wird. Die *Internationale Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment* (IWG-MRT) hat für 1054 Patienten mit primärer Myelofibrose eine mittlere Lebenserwartung von 69 Monaten nach Diagnose ermittelt (95 % CI: 61-67 Monate). Die hauptsächliche Todesursache der Patienten war in 31 % der Fälle eine akute Leukämie, gefolgt von einer Progression der Myelofibrose ohne Ausbildung einer akuten Leukämie (19 %) [15]. Bei Patienten, die vor dem 60 Lebensjahr erkranken, scheint die durchschnittli-

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung
 che Lebenserwartung etwas höher zu sein [14,48], wie z.B. in einer Untersuchung an 176 Patienten mit PMF gezeigt werden konnte. Hier betrug das mittlere Überleben 9,2 Jahre [79]. Kommt es bei den Myelofibrose-Erkrankten zu einem Übergang der chronisch myeloischen Leukämie in eine akute Phase (Blasten-Krise), verringert sich die Lebenserwartung auf durchschnittlich 6 Monate bei sehr begrenzten Therapie-Optionen [7].

Um eine verbesserte Grundlage zur Therapiestrategie bei Diagnosestellung zu haben, wurde eine Fünfpunktiger Prognose Skala (international prognostic scoring system = IPSS) entwickelt, der die Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose bereits in eine Risikogruppe einteilt (siehe Abbildung 3.2.1.2) [6,15,21,58]. Hohes Alter (> 65 Jahre), das Vorhandensein konstitutioneller Symptome, Blastenanteile im peripheren Blut >1 %, erhöhte Leukozytenzahlen (> 25000/ μ l) und erniedrigte Hämoglobinwerte (Hb< 10 g/dL) zählen zu den Risikofaktoren der Erkrankung und beeinflussen die mediane Überlebensdauer, die somit je nach Risikogruppe und Literaturangabe bei 2 bis 15 Jahren liegt [7,15,21,58].

Abbildung 3.2.1.2 Prognose und Risikoabschätzung



Die Patienten werden dann in eine der vier Risikogruppen eingeteilt und entsprechend der üblichen Behandlungsschemata therapiert.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

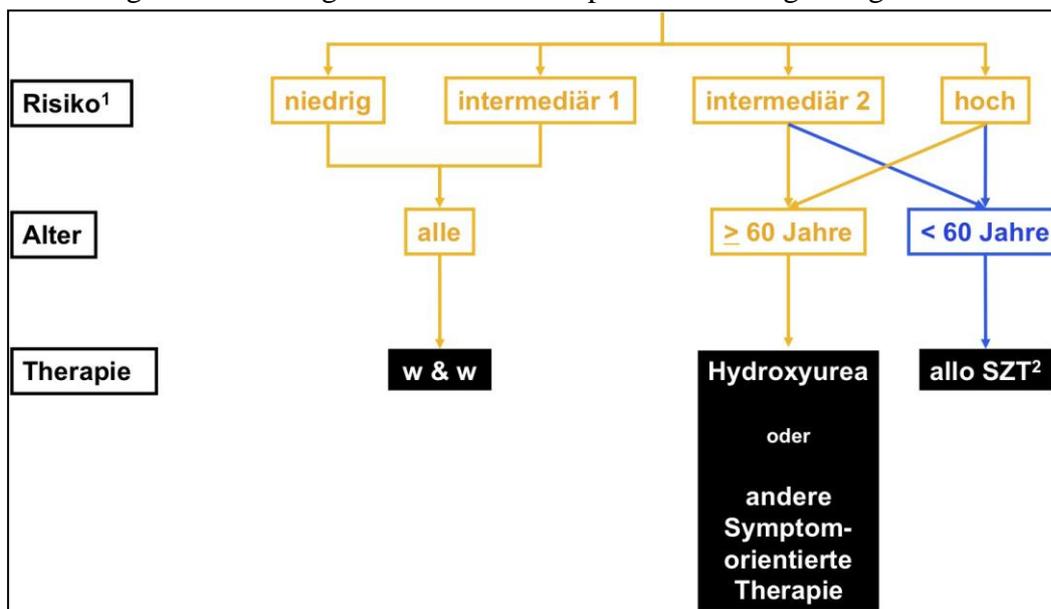
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Allgemeiner Überblick (narrativer Review)

Die korrekte Diagnose und eine daraus resultierende Therapie-Empfehlung erfolgt anhand der von der „International Working Group for Myelofibrose Research Treatment (IWG-MRT)“ erarbeiteten *Prognostic Score* sowie der WHO Kriterien aus dem Jahr 2008 [15,83]. Das Vorhandensein von verschiedenen Risikofaktoren wie Alter über 65 Jahren, Blastenanteile im peripheren Blut ($\geq 1\%$), erhöhte Leukozytenzahlen ($> 25000/\mu\text{l}$) und erniedrigte Hämoglobinwerte ($\text{Hb} < 10 \text{ g/dL}$) sowie konstitutionelle Symptome werden zur Einstufung der Patienten in die verschiedenen Risiko-Stufen herangezogen. Ein Algorithmus für eine Risiko- und altersadaptierte Therapie wird in den Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. gegeben (Abbildung 3.2.2.1) [17].

Abbildung 3.2.2.1 Algorithmus zum therapeutischen Vorgehen gemäß DGHO



1: Risikoeinstufung gemäß Kriterien DGHO (03/2010); 2: allo SZT – allogene Stammzelltransplantation; w&w: watch and wait

Patienten mit einem Niedrigrisiko- und Intermediärrisiko-1-Profil ohne klinische Symptome werden aufgrund der relativ guten Prognose mittels „watch & wait“ engmaschig monitoriert und PPV-MF und PET-MF-Patienten teilweise mit niedrig dosiertem Aspirin behandelt, wäh-

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung
rend Hochrisiko- und Intermediärrisiko-2-Patienten immer therapiebedürftig sind [15,34,46,47].

Die aktuell zur Verfügung stehenden Therapieoptionen sind sehr begrenzt. Eine allogene Stammzellentransplantation stellt die einzige kurative Therapiemöglichkeit dar. Aufgrund des meist höheren Alters der Patienten und der Notwendigkeit eines passenden Spenders, kommt eine Stammzellentransplantation nur für eine Minderheit der Patienten in Betracht [8]. Darüber hinaus ist sie mit einer hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrate (3-Jahres Überleben ca. 55 %) sowie oft sehr schweren Nebenwirkungen assoziiert [7,15,56,82]. Hauptmorbidität ist in der Regel eine „*Graft-versus-Host-Reaktion*“, die in 10 bis 60 % der Transplantierten auftritt [5,28,55,61]. Die Erfolgsaussichten einer Transplantation sind sehr vom Alter der Patienten abhängig. Bei Patienten mit einem Alter von 45 Jahren und jünger betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 62 %, bei älteren Patienten waren es nur 14 % [24]. Erschwerend kommt hinzu, dass etwa zwei Drittel der Patienten einen Rückfall erleidet, wie in der retrospektiven Studie von Ballen et al. (2010) gezeigt werden konnte [6]. Somit stellt eine allogene Stammzellentransplantation nur eine eingeschränkte Therapieoption für ein sehr begrenztes Patientenkollektiv dar.

Patienten, bei denen keine Stammzelltransplantation durchgeführt werden kann, können aktuell nur palliativ mit Ziel einer Besserung einzelner Symptome und Krankheitserscheinungen behandelt werden. Dabei stehen die Therapie der Anämie, die Besserung der konstitutionellen Symptome sowie der symptomatischen Splenomegalie oder der Probleme der extramedullären Hämatopoese im Vordergrund. Aktuell angewendet werden verschiedene, nicht zugelassene medikamentöse Therapieoptionen, Bluttransfusionen, Bestrahlung der Milz oder eine Splenektomie [7,41,58]. Leider haben diese Therapieansätze bei einer insgesamt sehr begrenzten Ansprechdauer von ungefähr einem Jahr beträchtliche Nebenwirkungen (bis hin zur Myelosuppression oder leukämischen Transformation) und bieten daher nur eine kurzzeitige Kontrolle der krankheitsbedingten Symptome [39,68,72,75].

Zur Thrombose-Prophylaxe gilt bei Patienten, die keine Kontraindikation haben (z. B. bei vorausgegangenem Blutungskomplikationen, Ulcusanamnese), die tägliche Gabe von „low dose“ Acetylsalicylsäure (ASS: 100 mg/Tag) vielfach als indiziert [8,30]. In einer Studie an 300 Niedrigrisiko Patienten mit Essentieller Thrombozythämie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren durch eine Thrombozytenaggregationshemmer-Therapie ein deutlich herabgesetztes Risiko einer venösen Thrombose haben als Patienten ohne die ASS Prophylaxe. Auch bei JAK2-positiven Patienten war eine ASS Gabe vorteilhaft, während für Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren oder JAK2-negative Patienten ein reines „wait&watch“ Monitoring vergleichbar wirksam war [4]. In einem Cochrane Review (2008) wird allerdings geschlossen, dass eine Aspirin Gabe bei Patienten mit Essentieller Thrombozythämie oder Polycythaemie vera das Risiko einer fatalen Thrombose nicht signifikant reduziert [62].

Ein häufig gewählter Ansatz zur Behandlung einer Splenomegalie und Hyperproliferation (Thrombozytose, Leukozytose) ist die Gabe des zellreduzierenden Medikaments Hydroxycarbamid (auch als Hydroxyharnstoff oder Hydroxyurea bezeichnet) [64].

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung
Hydroxycarbamid ist ein Zytostatikum, das die Ribonukleotidreduktasen hemmt und dadurch DNA-Synthese reduziert. Die Ansprechraten einer Hydroxycarbamid -Therapie sind jedoch meist nicht zufriedenstellend. In älteren Studien - mit variablen Responder-Kriterien - werden z.T. zufriedenstellende Ansprechraten angegeben [Übersicht bei 8]. So konnten z.B. in der Studie von Löfvenberg und Mitarbeitern (1988) durch die einjährige Therapie mit Hydroxyurea die Krankheitssymptome bei 78 % der Patienten kontrolliert werden [32]. In aktuelleren Studien, in denen die IWG-MRT Kriterien verwendet werden, sind die Ansprechraten in der Regel geringer. So sprachen in der Studie von Martinez-Trillos et al. (2010) 40 % der MF Patienten (n=40) mit einer Milzverkleinerung (- 50%), Verbesserung der klinischen Symptome und einem Anstieg der Hämoglobinwerte auf die Hydroxycarbamid-Therapie an. Mediane Response-Dauer war in dieser Studie 13,2 Monate [34]. Im Gegensatz dazu waren die Ansprechraten in einer Studie mit 69 PMF Patienten mit 23 % (Verbesserung der klinischen Symptomatik) bzw. 4 % (Ansprechraten gemäß IWG-MRT Kriterien) deutlich geringer [60]. Im Verlauf einer Hydroxycarbamid-Therapie kann es zu einer Reihe von Nebenwirkungen wie z.B. Benommenheit, Übelkeit, Appetitverlust, Haarausfall oder einer Erhöhung der Leberwerte (meist vorübergehend) kommen. Bei prädisponierten Patienten kann die Erhöhung des Harnsäurespiegels außerdem zu einer Verschlechterung der Nierenwerte führen. Dosislimitierend ist in der Regel das Auftreten einer Myelosuppression. [7,17,73]. Darüber hinaus besitzt Hydroxycarbamid ein leukämogenes Potential und kann insbesondere bei Verabreichung in Kombination mit weiteren Medikamenten zu einem erhöhten Risiko einer akuten Leukämie führen [63].

Aufgrund dieser nicht ausreichenden Wirksamkeit von Hydroxycarbamid und des beschriebenen Nebenwirkungsprofils werden aktuell verschiedene alternative antineoplastische Substanzen (oftmals nur in klinischen Studien) zur Behandlung von Myelofibrose eingesetzt. Hierzu gehören neben anderen zytotoxischen Medikamenten wie z.B. Imatinib oder 2-Chlorodeoxyadenosin, Alkylatoren wie Busulfan und Melphalan, immunomodulatorische Substanzen wie Thalidomid, Lenalidomid oder Interferon- α , sowie Erythropoese-stimulierende Substanzen (z.B. Erythropoietin) oder androgene Substanzen wie Danazol [7,17,41,73,75,80]. Der Wirkstoff Danazol kommt im deutschen GKV-System wegen fehlender arzneimittelrechtlicher Zulassung allerdings nicht zur Verwendung.

Behandlungsbedürftige Anämien und Thrombozytopenien können in der Regel zunächst mit Standardtherapieschemata wie z.B. Prednisolon (0,5 mg/kg KG/Tag) oder Thalidomid (50 mg/Tag) therapiert werden, jedoch liegen die Ansprechraten nur bei 15-25 % und sind ebenfalls mit starken Nebenwirkungen verbunden. So wurden z.B. in der Studie von Elliott und Mitarbeitern (2002) 15 Myelofibrose Patienten mit anfänglich 200 mg/ Tag Thalidomid, das auch über entzündungshemmende, tumorwachstumshemmende und blutgefäßneubildungshemmende Eigenschaften verfügt, behandelt. Bei einigen der Patienten kam es zu einem Anstieg der Blutplättchenwerte (12/15), teilweise verbesserten sich die Hämoglobinwerte (03/15) und die Splenomegalie bildete sich zurück (03/12). Jedoch traten auch Toxizitäten, wie sie bereits für Thalidomid beschrieben wurden, auf. Insgesamt kam es bei 6 Patienten zu unerwünschten hämatologischen Veränderungen, nur zwei Patienten konnten mit Dosen von

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung 400 mg/Tag therapiert werden [18]. In einer weiteren Phase II Studie mit Thalidomid an 44 Patienten mit Myelofibrose wurden zunächst 200 mg / Tag verabreicht und dann die Dosis bis auf 800 mg / Tag eskaliert. Ein kompletter Response wurde dabei nur in 10 % der Patienten (n=4) und ein partieller ebenfalls nur bei 10 % erreicht [78].

Auch das strukturell mit Thalidomid verwandte Lenalidomid wird als Immunmodulator zur Therapie bei Patienten mit symptomatischer Myelofibrose eingesetzt. In zwei Phase II Studien erhielten insgesamt 68 Patienten täglich 10 mg des Therapeutikums (bei einem Plättchengehalt von $100 \times 10^9/L$ nur 5 mg/Tag) für einen Zeitraum von 3-4 Monaten. Die Responderraten variierten in Abhängigkeit von den jeweiligen Symptomen. Es kam in 22 % der Fälle zu einer Normalisierung der Anämie, bei 33 % verringerte sich die Splenomegalie und in 50 % der Fälle verbesserte sich die Thrombozytopenie [67].

Durch die Gabe von Thalidomid oder Lenalidomid in Kombination mit dem Glukokortikoid Prednisolon sollte versucht werden, sowohl die Responderraten als auch die Verträglichkeit zu verbessern. Durch die Verabreichung von 10 mg Lenalidomid in Kombination mit Prednisolon (30 mg täglich; ausschleichend) kam es bei Myelofibrose-Patienten (n=40) zu einer Ansprechrate von 30 % in Bezug auf die Anämie. Bei 42 % der Patienten verringerte sich die Größe der Milz zwar wieder, jedoch kam es zu hämatologischen, unerwünschten Ereignissen (Grad 3-4: 58 % Neutropenie; 42 % Anämie, 13 % Thrombozytopenie) [50].

Eine vergleichende Analyse der 3 konsekutiven Phase II Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Thalidomid [78], Lenalidomid [67] und Lenalidomid plus Prednisolon [50] dokumentierte, dass die Lenalidomid basierte Therapie effektiver war als eine Thalidomid-Behandlung (34-38 % vs 16 %). Eine Kombinationstherapie mit Lenalidomid plus Prednisolon war bei signifikant längster Ansprechdauer (median 34 Monate vs. 7 bzw. 13 Monate) am besten verträglich [27].

Darüber hinaus erwies sich bei 21 symptomatischen Myelofibrose-Patienten die Verabreichung von 50 mg Thalidomid in Kombination mit Prednisolon (ausschleichend, mit 0,5 mg/kg KG/ Tag) als gut bis sehr gut verträglich. 95 % der Studienteilnehmer konnten die Therapie wie geplant über 3 Monate fortführen. Bei 62 % (n=13) verbesserte sich die Anämie signifikant und bei 50 % der Patienten verringerte sich die Splenomegalie. Dabei hielt die Wirkung auch nach Ausschleichen des Prednisolons an, und das niedrig dosierte Thalidomid wurde besser vertragen als höhere Dosen [35]. Vergleichbare Ergebnisse wurden in den Untersuchungen von Marchetti et al. (2004) in einer Dosisfindungsstudie mit Thalidomid als Monotherapie erzielt. Auch in der Studie verringerte sich die Splenomegalie in ca. 50 % der Patienten. Dosierte wurde Thalidomid initial mit 50 mg täglich und dann aufdosiert auf maximal 400 mg/Tag. Mit 51 % Studienabbruchern aufgrund von Unverträglichkeiten war die Drop-out Rate allerdings relativ hoch [33].

In einer Pilotstudie wurde außerdem Thalidomid (täglich 200 - 800 mg) in Kombination mit Cyclophosphamid (50 mg/Tag) plus Dexamethason (40 mg/Tag) bei 22 Patienten mit Myelofibrose untersucht. Bei akzeptabler Verträglichkeit zeigten insgesamt 13 (von 17 auswertbaren Patientendatensätzen) ein Ansprechen auf die Therapie nach 12 Monaten (77 %)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung [22]. Zusammenfassend dokumentieren die Studienergebnisse der klinischen Prüfungen mit dieser Wirkstoffgruppe nur Ansprechraten von 20-60 % bei aber einem relativ ungünstigen Verträglichkeitsprofil; insbesondere, da ein erhöhtes Risiko von Neuropathien für die Patienten besteht [42].

In klinischen Studien wird aktuell die Wirksamkeit der ebenfalls immunmodulatorischen Substanz Pomalidomid untersucht, von dem eine bessere Verträglichkeit und eine Verbesserung der Hämatopoese angenommen wird [9,73,82]. Zunächst wurde in einer Phase II Studie der Immunmodulator (2 mg/Tag oder 0,5 mg/Tag) allein oder in Kombination mit Prednisolon (30 mg ausschleichend) 84 Patienten mit Myelofibrose assoziierter Anämie verabreicht. Durch die Therapie verbesserte sich die Anämie bei 20 Patienten, von denen 15 initial transfusionsbedürftig waren. Gruppenspezifische Unterschiede bezüglich niedrig- oder hochdosiertem Pomalidomid oder bezüglich der Kombination mit Prednisolon konnten nicht dokumentiert werden [70]. In einer weiteren Studie wurde dann niedrig dosiertes Pomalidomid (0,5 mg/Tag) als Monotherapie 58 Patienten mit Anämie (initial transfusionsbedürftig: n= 46) verabreicht. Ein Ansprechen auf die Therapie konnte nur bei JAK2V617F positiven Patienten (n=42) dokumentiert werden. In dieser Gruppe verbesserten sich bei insgesamt 14 (58 %) der Patienten die Blutwerte (Anstieg Plättchenwerte > 50 %), 9 von initial 10 Patienten waren nach Therapie nicht mehr transfusionsbedürftig. Eine Beeinflussung der Milzgröße wurde jedoch nicht beobachtet [10]. Auch bei Pomalidomid handelt es sich um einen Wirkstoff, für den aktuell keine arzneimittelrechtliche Zulassung besteht.

Da Interferon- α nach Rezeptorbindung zur Aktivierung der Rezeptor-assoziierten Januskinasen und nachfolgend durch Phosphorylierung zur Aktivierung der STAT-Proteine (JAK-STAT-Signalweg) führt, ist auch die Therapie mit Interferon- α ein möglicher Therapieansatz zur Behandlung einer Myelofibrose. In einer Phase II Studie erhielten deshalb 11 Chemotherapie-naive Patienten mit Myelofibrose und einer diagnostizierten Anämie oder Splenomegalie 3 Millionen IU 3-mal pro Woche (subkutan) für 3 Monate. Bei guter Verträglichkeit sollte die Dosis auf 15 Millionen IU erhöht werden (Behandlungsdauer 1 Jahr). Insgesamt konnten 4 Patienten die einjährige Therapie beenden. Sechs der verbleibenden 7 Patienten beendeten die Studie nach höchstens 6 Monaten, ein Patient schied aufgrund einer schweren Zytopenie vorzeitig aus. Bezüglich der untersuchten klinischen Parameter zeigten sich keine signifikanten Verbesserungen [65].

Die Verträglichkeit und Wirksamkeit einer Erythropoetin-Behandlung wird aktuell kontrovers diskutiert [7,9,17,82]. Bei 20 Patienten kam es durch die Verabreichung des hyperglycosylierten Erythropoetin-stimmulierenden Präparates Darbepoetin- α bei 40 % der Patienten zu einem Ansprechen auf die Therapie. Es wurden komplette Remissionen (normaler Hb-Wert; keine Transfusionsbedürftigkeit mehr) bei etwa 20 % der Patienten nachgewiesen. Dabei kann es bis zu drei Monaten dauern, bis die Behandlung ihre Wirksamkeit zeigt [13]. Berücksichtigt werden muss allerdings, dass es unter Erythropoetin zu einer Zunahme der Splenomegalie kommen kann [17].

In Einzelfällen kommt bei therapieresistenten Patienten eine Splenektomie in Frage, die allerdings mit einer hohen Mortalitäts- (5-10%) und Komplikationsrate (50%) einhergeht [44]. Als

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung
Hauptkomplikation kommt es zum Auftreten einer perioperativen Thrombose und einer postoperativen Thrombozytose [38]. Durchschnittlich liegt die erzielte Ansprechdauer dieser Maßnahme nur bei einem Jahr, kann aber als palliative Therapieoption bei Patienten mit Hydroxycarbamid-resistenter symptomatischer Splenomegalie, schwerer portaler Hypertension und/oder progredienter transfusionspflichtiger Anämie in Erwägung gezogen werden [17,68]. Alternativ zur Splenektomie kann bei Hydroxycarbamid-resistenten Patienten oder bei Patienten mit ausgeprägter Allgemeinsymptomatik eine Milzbestrahlung eingesetzt werden. Problematisch bei dieser Therapie sind jedoch die oftmals ausgeprägten, prolongierten Zytopenien, die im Anschluss an eine Bestrahlung auftreten können. Darüber hinaus steigert eine Milzbestrahlung die Komplikationsraten bei Splenektomien, so dass eine anschließend durchgeführte Milzentfernung erschwert wird [41].

Mit Ruxolitinib (JAKAVI®) steht ein oraler Kinase-Inhibitor zur Verfügung. Sowohl in experimentellen als auch in frühen klinischen Untersuchungen normalisierte Ruxolitinib die Größe der betroffenen Organe (insbesondere der Milz) signifikant und führte auf molekularer Ebene zu einer Reduzierung der zirkulierenden proinflammatorischen Zytokine IL-6 und TNF- α [51,59,76,84].

In den erwähnten Phase III Studien (COMFORT I und II: *Controlled Myelofibrosis Study with oral JAK-Inhibitor Therapy*) wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ruxolitinib an einem größeren Patienten-Kollektiv entweder gegen die bestverfügbare Therapie (COMFORT II, CINC424A2352) oder gegen Placebo (COMFORT I, INCB18424-351) bei Patienten mit primärer oder sekundärer Myelofibrose untersucht. Primärer Studienendpunkt war in beiden Studien eine Abnahme der Splenomegalie um $\geq 35\%$ nach 24 (COMFORT I) bzw. 48 Wochen (COMFORT II) Therapie mit Ruxolitinib [25,85]. Gemäß dem definierten primären Endpunkt erreichten 41,9 % der Patienten (COMFORT I) bzw. 28 % der Patienten in der COMFORT II Studie unter Therapie den primären Endpunkt. Im Vergleich dazu waren es in der Placebogruppe nur 0,7 % bzw. 0 % in der Vergleichsgruppe. Dabei war das Ansprechen auf die Ruxolitinib Therapie unabhängig vom JAK2-V617-Mutationsstatus. Bei guter Verträglichkeit des Präparates verbesserten sich auch die konstitutionellen Symptome der Patienten (allgemeine und abdominale Beschwerden) deutlich [5,85].

Mit Ruxolitinib steht für Myelofibrose Patienten erstmalig ein Präparat zur Verfügung, dessen Wirkmechanismus die erkrankungsursächliche Dysregulation eines Signalweges adressiert. Ruxolitinib stellt somit nicht nur eine ursächliche, medikamentöse Therapieform dar, mit der die Patienten hinsichtlich des dominanten Symptoms der Splenomegalie behandelt werden können, sondern mit der auch durch Reduktion der konstitutionellen Symptome eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten erreicht werden kann. Alle bisherigen Therapien zielten auf die Behandlung einzelner, im Vordergrund des Leidensdrucks stehender Symptome (z.B. Splenomegalie) ab. Eine Adressierung bzw. Behandlung mehrere Myelofibrosistypischer Symptome, mit einhergehender deutlicher Verbesserung der Lebensqualität, konnte bisher mit keinem der medikamentösen oder operativen Therapieoptionen erreicht werden.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung
Alle bisherigen Therapieansätze versuchten mit unspezifischen, nicht auf die der Erkrankungen zugrundeliegenden Ursachen abzielenden Wirkmechanismen, eine Verbesserung einzelner Symptome zu erreichen. Dabei waren die einzelnen Ansprechraten sehr unterschiedlich und meistens auf kleine Patientengruppen beschränkt. Eine längerfristige zufriedenstellende Behandlung auch dieser einzelnen Krankheitserscheinungen konnte nicht erreicht werden. Bezogen auf die im Vordergrund stehenden Krankheitssymptome, die eine Behandlung erforderlich machen und als vorrangiges Therapieziel definiert werden, Splenomegalie und konstitutionelle Symptome bzw. Verbesserung der Lebensqualität, besteht somit ein großer therapeutischer Bedarf. Diese beiden Symptome einer Myelofibroseerkrankung können durch den dualen Wirkmechanismus (JAK1 & JAK2) von Ruxolitinib behandelt werden.

Systematischer Review zu den Einzeltherapien der „Besten verfügbaren Therapie“ (BAT) aus der COMFORT II - Studie

Bisher gibt es keine zugelassene medikamentöse Therapie zur Behandlung der Splenomegalie oder der konstitutionellen Symptome für Patienten mit Myelofibrose (PMF, PET-MF, PPV-MF). In der Studie COMFORT-II (CINC424A2352) behandelten die Ärzte die Patienten der Kontrollgruppe mit der nach ihrer Einschätzung besten verfügbaren Therapie (BAT). Die BAT repräsentiert also die in der klinischen Praxis übliche Behandlung.

In der systematischen bibliografischen Recherche (Kapitel 4.4.4.5) konnte zu den Einzeltherapien der BAT neben den Ruxolitinib Zulassungsstudien – abgesehen von einer Ausnahme [2] – keine weitere Studie identifiziert werden, die den Einschlusskriterien entsprach. Mit der Studie von Abgrall et al. 2006 sollte geprüft werden, ob Thalidomid 100 mg Kapseln besser wirksam in der Behandlung anämischer PMF-Patienten ist als Placebo. Thalidomid war Placebo in dieser Studie bei der Behandlung der Anämie von PMF-Patienten nicht überlegen. Thalidomid führte auch nicht zu einer Verkleinerung der Milz oder im Vergleich zu Placebo zu einer Verbesserung konstitutioneller Symptome. Für keine der BAT-Therapien konnte die systematische Literaturrecherche RCTs oder prospektiv vergleichende Kohortenstudien identifizieren, die Wirksamkeit und Sicherheit der BAT bei der Behandlung der PMF, PET-MF oder PPV-MF nachweisen.

Somit spiegelt das Fehlen zugelassener Medikamente in dieser Indikation die spärliche Evidenz (Grad Ib oder IIb) zu den derzeit benutzten Arzneimitteltherapien (BAT) wieder.

Fazit

Ruxolitinib ist gegenwärtig die einzige medikamentöse Therapie, für die Wirksamkeit, Sicherheit und patientenrelevanter Zusatznutzen bei der Behandlung von Patienten mit Myelofibrose (PMF, PET-MF, PPV-MF) nachgewiesen ist.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung
Daraus folgt unmittelbar die therapeutische Bedeutung von Ruxolitinib für Patienten mit Myelofibrose und krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Myelofibrose ist eine seltene Erkrankung, die beide Geschlechter und alle ethnischen Gruppen gleichermaßen betrifft [23,54]. Im aktuellen Orphanet Report (2011) wird für Europa eine Prävalenz von 2,7 Fällen pro 100.000 Einwohner angegeben [45], während die EMA basierend auf Eurostat-Daten von einer Prävalenz von 1,7 Fällen pro 100.000 Einwohner ausgeht [49], (die letztgenannte Quelle bezieht sich allerdings nur auf die primäre Myelofibrose). Dabei ist die Inzidenz mit zunehmendem Alter steigend, das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose liegt bei 67 Jahren [37].

Zur Prävalenz der Myelofibrose finden sich in der Literatur insgesamt nur wenige Angaben. Insbesondere Informationen zur Prävalenz in Deutschland sind nicht zu finden. Daher wird im Folgenden auf die Zahlen zur Prävalenz der Myelofibrose in Europa bzw. in der Europäischen Union zurückgegriffen. Angaben zur Inzidenz der Myelofibrose sind in der Literatur häufiger zu finden, wobei die Zahlenwerte der einzelnen Quellen teilweise große Unterschiede aufweisen.

Tabelle 3.2.3.1 Epidemiologie der Myelofibrose

Quelle	Prävalenz
Orphanet, 2011 [45]	2,7 pro 100.000
EMA / Eurostat, 2011 (nur primäre Myelofibrose) [49]	1,7 pro 100.000
Quelle	Inzidenz
Kutti, Ridell et al., 2001[29]	0,4 pro 100.000 pro Jahr
Cervantes et al., 2005 [12]	0,4 – 0,7 pro 100.000 pro Jahr
Ahmed et al., 2006 [3]	0,3 – 1,5 pro 100.000 pro Jahr
Mesa et al., 2006 [37]	0,4 – 1,4 pro 100.000 pro Jahr
Phekoo et al., 2006 [48]	0,37 pro 100.000 pro Jahr
Barosi et al., 2011 [8]	0,4 - 1,4 pro 100.000 pro Jahr
Quelle	Altersverteilung
Mesa et al., 2005 [37]	Durchschnittsalter Erstdiagnose 67 Jahre
Ahmed et al., 2006 [3]	Siebte Lebensdekade
Tefferi et al., 2012 [77]	Median: 65 Jahre, Altersbereich: 14 – 92 Jahre
Quelle	Geschlechtsverteilung
Ahmed et al., 2006 [3]	Beide Geschlechter gleichermaßen betroffen
Rollison et al., 2008 [54]	Beide Geschlechter gleichermaßen betroffen
Girodon et al., 2009 [23]	Beide Geschlechter gleichermaßen betroffen
Tefferi et al., 2012 [77]	Männer häufiger betroffen (Anteil: 62%)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung
Die Bundesrepublik Deutschland hat nach Schätzung des Statistischen Bundesamtes aktuell 81.800.000 Einwohner [86]. Zusammen mit der Schätzung der Prävalenz der Myelofibrose von Orphanet in Höhe von 2,7 Fällen pro 100.000 Einwohner ergibt sich hieraus eine

Gesamtzahl von **2.209 Myelofibrosepatienten** in Deutschland.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aus der Literatur ergeben sich keine Hinweise auf zu erwartende Änderungen der Prävalenz und / oder der Inzidenz der Myelofibrose in Deutschland.

Da die Myelofibrose hauptsächlich bei älteren Menschen auftritt, ist allerdings, bedingt durch die zu erwartenden Veränderungen der Altersstruktur der Bevölkerung in Deutschland in Richtung eines höheren Anteils älterer Menschen, in den nächsten Jahren mit einer leichten Zunahme der Prävalenz der Myelofibrose zu rechnen.

Eine genaue Abschätzung dieser Veränderung der Prävalenz der Myelofibrose, bei gleichbleibender Inzidenz, ist wegen fehlender zeitlicher Verlaufsdaten zur Prävalenz nicht möglich.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Ruxolitinib (JAKAVI®)	1.485

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Zur Berechnung der Fallzahl unter den GKV-Mitgliedern wird zunächst ausgehend von der Gesamtzahl der GKV-Mitglieder [11] von 69.609.742 die Größe der Zielpopulation mit Hilfe der bereits genannten Prävalenz der Myelofibrose in Europa von 2,7 pro 100.000 Einwohner pro Jahr berechnet. Es ergibt sich eine

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung
Gesamtzahl von **GKV-Patienten mit Myelofibrose von 1.880**.

Laut Fachinformation [20] stellt eine Thrombozytenzahl unter $50.000 / \text{mm}^3$ zwar keine Kontraindikation für die Therapie mit Ruxolitinib dar, jedoch wird zu einer Unterbrechung der Therapie geraten. Für Myelofibrose-Patienten, die bisher noch nicht mit Ruxolitinib behandelt worden sind und deren Thrombozytenzahl unter $50.000 / \text{mm}^3$ beträgt, bedeutet dieses, dass von einer Aufnahme einer Therapie mit Ruxolitinib abzuraten ist.

In der Literatur finden sich leider keine Angaben über den Anteil der Myelofibrosepatienten mit einer wie oben beschriebenen Thrombozytopenie an der Gesamtpatientenpopulation in Deutschland oder Europa. Im Rahmen einer von NOVARTIS durchgeführten Marktforschungsstudie [19] konnte für Myelofibrosepatienten in Deutschland ein Anteil von **21%** mit einer Thrombozytenzahl unter $50.000 / \text{mm}^3$ gefunden werden.

Für Patienten mit einer Neutrophilenzahl von unter $500 / \text{mm}^3$ existiert zwar ebenfalls keine Kontraindikation gegen eine Therapie mit Ruxolitinib, jedoch wäre auch in diesen Fällen von einer Aufnahme einer Therapie mit Ruxolitinib eher abzuraten [20]. Leider stehen zum Anteil der betroffenen Patienten an der Gesamtpatientenzahl keine Zahlen zur Verfügung.

Insgesamt resultiert aus den beschriebenen Berechnungen

die **Zielpopulation von 1.485 Myelofibrose-Patienten in der GKV**.

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Ruxolitinib (JAKAVI®)	Erwachsene Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen der primären Myelofibrose (auch bekannt als chronische idiopathische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose. Kurzbeschreibung: Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF.	Beträchtlicher Zusatznutzen	1.485

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Wie im Modul 4 im Abschnitt 4.4.4.2 auf der Basis der Ergebnisse der beiden Zulassungsstudien, sowie des durchgeführten systematischen Reviews dargelegt, besteht ein beträchtlicher Zusatznutzen für das in der Zulassung definierte Patientenkollektiv: Erwachsene Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen der primären Myelofibrose (auch bekannt als chronische idiopathische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose.

Die in Tabelle 3-2 genannte Anzahl der Patienten in der GKV, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, ergibt sich, wie im vorangegangenen Abschnitt 3.2.3 beschrieben, aus der Gesamtzahl der Myelofibrosepatienten in der GKV, abzüglich des Anteils an Patienten mit einer Thrombozytenzahl von unter 50.000 / mm³. Der letztgenannte Patientenanteil mit schwerer Thrombozytopenie wird nicht als Teil der Zielpopulation für die The-

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung
rapie mit Ruxolitinib betrachtet, da sich für diesen potentiell ein ungünstiges Nutzen-Schaden-Verhältnis ergeben könnte.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die Informationsbeschaffung zum Abschnitt 3.2.1 wurden in Handsuche gefundene Übersichtsartikel und interne Quellen ausgewertet und zusammengefasst. Ähnlich wurde in Abschnitt 3.2.2 zur Erstellung des narrativen Reviews verfahren. Hier wurden zusätzlich noch die für den GKV-Versorgungskontext relevanten Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Onkologie und Hämatologie (DGHO) zur Therapie der primären Myelofibrose miteinbezogen. Der „Systematic Review“ zu den Einzeltherapien der „Best Available Therapies“ der COMFORT II – Studie, welcher im Abschnitt 3.2.2 Erwähnung findet, ist in Modul 4 (Abschnitt 4.4.4.5) ausführlich beschrieben.

Die Informationen im Abschnitt 3.2.3 gehen zum einen auf eine Suche zur Prävalenz und, Inzidenz in den Datenbanken MEDLINE /MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations, Embase, Biosis, International Pharceutical Abstracts und Novartis-interne Datenbanken zurück (Suchoberfläche: Ovid).

Suchstrategie zu Prävalenz und Inzidenz der Myelofibrose:

(exp myeloid metaplasia/ep or exp myelofibrosis/ep or exp Primary Myelofibrosis/ep) or (myelofibro\$.ti. and (inciden\$ or inziden\$ or prevalen\$ or praevalen\$ or epidemiol\$).mp.). Es wurde auf Ergebnisse aus den Mitgliedsstaaten der EU eingeschränkt und Literatur von 1997 bis heute berücksichtigt. Darüber hinaus wurde noch im Internet (Google) nach folgenden Stichwortpaaren gesucht: Myelofibrose+Epidemiologie, Myelofibrose+Inzidenz, Myelofibrose+Prävalenz, myelofibrosis+epidemiology, myelofibrosis+incidence, myelofibrosis+prevalence, myelofibrosis+praevalence.

Die Informationen zur Alters- und Geschlechtsverteilung wurden über die Suchoberfläche: Ovid aus den Datenbanken MEDLINE /MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations und Embase gewonnen. Zeitlich wurde die Recherche auf einen Zeitraum von 2000 bis 2012 eingeschränkt; sprachlich auf englische und deutsche Arbeiten.

Suchstrategie zur Alters- und Geschlechtsverteilung:

((exp epidemiology/ or exp "groups by age and sex"/ or exp groups by age/ or exp age groups/ or Female/ or Male/) and (exp Primary Myelofibrosis/ or exp myelofibrosis/ or exp myeloid metaplasia/) and (osteomyelofibros\$ or myelofibros\$ or myelosclero\$ or (myeloid\$ adj2

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung metaplasie).ti.) or ((exp myelofibrosis/ep [Epidemiology] or exp myeloid metaplasia/ep [Epidemiology] or exp Primary Myelofibrosis/ep) and (osteomyelofibros\$ or myelofibros\$ or myelosclero\$ or (myeloid\$ adj2 metaplasie\$).ti.). Ergänzend wurde noch im Internet (Google) nach folgenden Stichworten gesucht: Myelofibrose+Epidemiologie, distribution+age, und median+age.

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

[1] Abdel-Wahab OI, Levine RL. Primary myelofibrosis: update on definition, pathogenesis, and treatment. *Annu Rev Med.* 2009; 60:233-45

[2] Abgrall JF, Guibaud I, Bastie JN, et al. Thalidomide versus placebo in myeloid metaplasia with myelofibrosis: a prospective, randomized, double-blind, multicenter study. *Haematologica.* 2006;91(8):1027-32

[3] Ahmed A, Chang CC. Chronic idiopathic myelofibrosis: Clinicopathologic features, pathogenesis, and prognosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130(8):1133-1143

[4] Alvarez-Larran A, Cervantes F, Pereira A, Arellano-Rodrigo E, Perez-Andreu V, Hernandez-Boluda JC, Ayats R, Salvador C, Muntaola A, Bellosillo B, Vicente V, Hernandez-Nieto L, Burgaleta C, Xicoy B, Besses C. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. *Blood.* 2010;116(8):1205-10

[5] Bacigalupo A, Soraru M, Dominietto A, Pozzi S, Geroldi S, Van Lint MT, Ibatici A, Raiola AM, Frassoni F, De Stefano F, Verdiani S, Casarino L, Barosi G. Allogeneic hemopoietic SCT for patients with primary myelofibrosis: a predictive transplant score based on transfusion requirement, spleen size and donor type. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(3):458-63

[6] Ballen KK, Shrestha S, Sobocinski KA, Zhang MJ, Bashey A, Bolwell BJ, Cervantes F, Devine SM, Gale RP, Gupta V, Hahn TE, Hogan WJ, Kroger N, Litzow MR, Marks DI, Maziarz RT, McCarthy PL, Schiller G, Schouten HC, Roy V, Wiernik PH, Horowitz MM, Giralt SA, Arora M. Outcome of transplantation for myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(3):358-67

[7] Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch HC, Hehlmann R, Hoffman R, Kiladjian JJ, Kröger N, Mesa R, McMullin MF, Pardanani A, Passamonti F, Vannucchi AM, Reiter A, Silver RT, Verstovsek S, Tefferi A; European LeukemiaNet. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: criti-

Dossier zur Nutzenbewertung – 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 Stand: 07.09.2012

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung
cal concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. J Clin Oncol. 2011;29(6):761-70

[8] Barosi G, Rosti V, Vannucchi AM. Therapeutic approaches in myelofibrosis. Expert Opin Pharmacother. 2011;12(10):1597-611

[9] Barosi G, Lupo L, Rosti V. Management of myeloproliferative neoplasms: from academic guidelines to clinical practice. Curr Hematol Malig Rep. 2012;7(1):50-6

[10] Begna KH, Mesa RA, Pardanani A, Hogan WJ, Litzow MR, McClure RF, Tefferi A. A phase-2 trial of low-dose pomalidomide in myelofibrosis. Leukemia. 2011;25(2):301-4

[11] Bundesministerium für Gesundheit, Website Gesundheitsberichterstattung, KM 6 Statistik, Zugriff am 29.03.2012
www.gbe-bund.de

[12] Cervantes F, Barosi G. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: diagnosis, prognostic factors, and staging. Semin Oncol. 2005;32(4):395-402

[13] Cervantes F, Alvarez-Larran A, Hernandez-Boluda JC, Sureda A, Granell M, Vallansot R, Besses C, Montserrat E. Darbepoetin-alpha for the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia. Br J Haematol. 2006 Jul;134(2):184-6

[14] Cervantes F, Passamonti F, Barosi G. Life expectancy and prognostic factors in the classic BCR/ABL-negative myeloproliferative disorders. Leukemia. 2008;22(5):905-14

[15] Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, Vannucchi AM, Mesa RA, Demory JL, Barosi G, Rumi E, Tefferi A. 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):2895-901

[16] Delhommeau F, Jeziorowska D, Marzac C, Casadevall N. Molecular aspects of myeloproliferative neoplasms. Int J Hematol. 2010;91(2):165-73

[17] DGHO-Leitlinie: Griebhammer M, Petrides PE, Lengfelder E. Primäre Myelofibrose (OMF) Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand März 2010 <http://www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/primaere-myelofibrose-pmf>

[18] Elliott MA, Mesa RA, Li CY, Hook CC, Ansell SM, Levitt RM, Geyer SM, Tefferi A. Thalidomide treatment in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Br J Haematol. 2002; 117(2):288-96

[19] Europaweite Marktforschungsstudie zu Indikation Myelofibrose, durchgeführt im Jahre 2011 im Auftrag von NOVARTIS: u.a. persönliche Interviews mit 32 Onkologen / Hämatologen aus Deutschland.

[20] Fachinformation JAKAVI® (Stand: August 2012)

[21] Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, Van Dyke D, Hanson C, Wu W, Pardanani A, Cervantes F, Passamonti F, Tefferi A. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol.* 2011;29(4):392-7

[22] García-Sanz R, González-Fraile MI, Sierra M, López C, González M, San Miguel JF. The combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is feasible and can be an option for relapsed/refractory multiple myeloma. *Hematol J.* 2002;3(1):43-8

[23] Girodon F, Bonicelli G, Schaeffer C, Mounier M, Carillo S, Lafon I, Carli PM, Janoray I, Ferrant E, Maynadie M. Significant increase in the apparent incidence of essential thrombocythemia related to new WHO diagnostic criteria: a population-based study. *Haematologica.* 2009;94(6):865-9

[24] Guardiola P, Anderson JE, Gluckman E. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med.* 2000;343(9):659; author reply 659-60

[25] Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, McQuitty M, Hunter DS, Levy R, Knoop L, Cervantes F, Vannucchi AM, Barbui T, Barosi G. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2012;366(9):787-98

[26] Huang HM, Lin YL, Chen CH, Chang TW. Simultaneous activation of JAK1 and JAK2 confers IL-3 independent growth on Ba/F3 pro-B cells. *J Cell Biochem.* 2005;96(2):361-75

[27] Jabbour E, Thomas D, Kantarjian H, Zhou L, Pierce S, Cortes J, Verstovsek S. Comparison of thalidomide and lenalidomide as therapy for myelofibrosis. *Blood.* 2011;118(4):899-902

[28] Kerbaux DM, Gooley TA, Sale GE, Flowers ME, Doney KC, Georges GE, Greene JE, Linenberger M, Petersdorf E, Sandmaier BM, Scott BL, Sorrow M, Stirewalt DL, Stewart FM, Witherspoon RP, Storb R, Appelbaum FR, Deeg HJ. Hematopoietic cell transplantation as curative therapy for idiopathic myelofibrosis, advanced polycythemia vera, and essential thrombocythemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13(3):355-65

[29] Kutti J, Ridell B. Epidemiology of the myeloproliferative disorders: essential thrombocythaemia, polycythaemia vera and idiopathic myelofibrosis. *Pathol Biol (Paris).* 2001;49(2):164-6

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

[30] Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, Barbui T; European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera Investigators. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2004;350(2):114-24

[31] Le Bousse-Kerdilès MC, Martyré MC, Samson M. Cellular and molecular mechanisms underlying bone marrow and liver fibrosis: a review. *Eur Cytokine Netw.* 2008;19(2):69-80

[32] Löfvenberg E, Wahlin A. Management of polycythaemia vera, essential thrombocythaemia and myelofibrosis with hydroxyurea. *Eur J Haematol.* 1988;41(4):375-81

[33] Marchetti M, Barosi G, Balestri F, Viarengo G, Gentili S, Barulli S, Demory JL, Ilariucci F, Volpe A, Bordessoule D, Grossi A, Le Bousse-Kerdiles MC, Caenazzo A, Pecci A, Falcone A, Broccia G, Bendotti C, Bauduer F, Buccisano F, Dupriez B. Low-dose thalidomide ameliorates cytopenias and splenomegaly in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a phase II trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(3):424-31

[34] Martinez-Trillos A, Gaya A, Maffioli M, Arellano-Rodrigo E, Calvo X, Diaz-Beya M, Cervantes F. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. *Ann Hematol.* 2010;89(12):1233-7

[35] Mesa RA, Steensma DP, Pardanani A, Li CY, Elliott M, Kaufmann SH, Wiseman G, Gray LA, Schroeder G, Reeder T, Zeldis JB, Tefferi A. A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood.* 2003;101(7):2534-41

[36] Mesa RA, Li CY, Ketterling RP, Schroeder GS, Knudson RA, Tefferi A. Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases. *Blood.* 2005;105(3):973-7

[37] Mesa RA, Barosi G, Cervantes F, Reilly JT, Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: disease overview and non-transplant treatment options. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2006;19(3):495-517

[38] 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(2):361-70

[39] Mesa RA. Navigating the evolving paradigms in the diagnosis and treatment of myeloproliferative disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2007:355-62

[40] Mesa RA, Niblack J, Wadleigh M, Verstovsek S, Camoriano J, Barnes S, Tan AD, Atherton PJ, Sloan JA, Tefferi A. The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs): an international Internet-based survey of 1179 MPD patients. *Cancer.* 2007;109(1):68-76

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

[41] Mesa RA. How I treat symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis. *Blood*. 2009;113(22):5394-400

[42] Mesa RA, Yao X, Cripe LD, Li CY, Litzow M, Paietta E, Rowe JM, Tefferi A, Tallman MS. Lenalidomide and prednisone for myelofibrosis: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) phase 2 trial E4903. *Blood*. 2010;116(22):4436-8

[43] Mesa RA, Green A, Barosi G, Verstovsek S, Vardiman J, Gale RP. MPN-associated myelofibrosis (MPN-MF). *Leuk Res*. 2011;35(1):12-3

[44] Mishchenko E, Tefferi A. Treatment options for hydroxyurea-refractory disease complications in myeloproliferative neoplasms: JAK2 inhibitors, radiotherapy, splenectomy and transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Eur J Haematol*. 2010;85(3):192-9

[45] Orphanet Report Series - Prevalence of rare diseases: Bibliographic data – November 2011 – Number 1

http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf

[46] Pardanani A, Guglielmelli P, Lasho TL, Pancrazzi A, Finke CM, Vannucchi AM, Tefferi A. Primary myelofibrosis with or without mutant MPL: comparison of survival and clinical features involving 603 patients. *Leukemia*. 2011;25(12):1834-9

[47] Passamonti F, Maffioli M, Caramazza D, Cazzola M. Myeloproliferative neoplasms: from JAK2 mutations discovery to JAK2 inhibitor therapies. *Oncotarget*. 2011;2(6):485-90

[48] Phekoo KJ, Richards MA, Møller H, Schey SA; South Thames Haematology Specialist Committee. The incidence and outcome of myeloid malignancies in 2,112 adult patients in southeast England. *Haematologica*. 2006;91(10):1400-4

[49] Public summary of opinion on orphan designation, Plitidepsin for the treatment of primary myelofibrosis, 1 September 2011, EMA/COMP/740395/2010 Rev.1, Committee for Orphan Medicinal Products

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2011/03/human_orphan_000898.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b&murl=menus/medicines/medicines.jsp&jsenabled=true

[50] Quintas-Cardama A, Kantarjian HM, Manshouri T, Thomas D, Cortes J, Ravandi F, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Bueso-Ramos C, Verstovsek S. Lenalidomide plus prednisone results in durable clinical, histopathologic, and molecular responses in patients with myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4760-6

[51] Quintás-Cardama A, Vaddi K, Liu P, Manshouri T, Li J, Scherle PA, Caulder E, Wen X, Li Y, Waeltz P, Rugar M, Burn T, Lo Y, Kelley J, Covington M, Shepard S, Rodgers JD, Haley P, Kantarjian H, Fridman JS, Verstovsek S. Preclinical characterization of the selective

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung
JAK1/2 inhibitor INCB018424: therapeutic implications for the treatment of myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2010;115(15):3109-17

[52] Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J, Verstovsek S. Janus kinase inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasias and beyond. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10(2):127-40. Erratum in: *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10(4):318

[53] Quintás-Cardama A, Verstovsek S. Spleen deflation and beyond: The pros and cons of Janus kinase 2 inhibitor therapy for patients with myeloproliferative neoplasms. *Cancer*. 2012;118(4):870-7

[54] Rollison DE, Howlader N, Smith MT, Strom SS, Merritt WD, Ries LA, Edwards BK, List AF. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood*. 2008;112(1):45-52

[55] Rondelli D, Barosi G, Bacigalupo A, Prchal JT, Popat U, Alessandrino EP, Spivak JL, Smith BD, Klingemann HG, Fruchtman S, Hoffman R; Myeloproliferative Diseases-Research Consortium. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning in intermediate- or high-risk patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 2005;105(10):4115-9

[56] Samuelson S, Sandmaier BM, Heslop HE, Popat U, Carrum G, Champlin RE, Storb R, Prchal JT, Gooley TA, Joachim Deeg H. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in 30 patients 60-78 years of age. *Br J Haematol*. 2011;153(1):76-82

[57] Scherber R, Mesa RA. Future therapies for the myeloproliferative neoplasms. *Curr Hematol Malig Rep*. 2011;6(1):22-7

[58] Shammo JM. Clinical roundtable monograph. MDS classification and risk stratification. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2009;7(7):S8-12

[59] Shilling AD, Nedza FM, Emm T, Diamond S, McKeever E, Punwani N, Williams W, Arvanitis A, Galya LG, Li M, Shepard S, Rodgers J, Yue TY, Yeleswaram S. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of [14C]INCB018424, a selective Janus tyrosine kinase 1/2 inhibitor, in humans. *Drug Metab Dispos*. 2010;38(11):2023-31

[60] Sirhan S, Lasho TL, Hanson CA, Mesa RA, Pardanani A, Tefferi A. The presence of JAK2V617F in primary myelofibrosis or its allele burden in polycythemia vera predicts chemosensitivity to hydroxyurea. *Am J Hematol*. 2008;83(5):363-5

[61] Snyder DS, Palmer J, Gaal K, Stein AS, Pullarkat V, Sahebi F, Vora N, Nakamura R, Forman SJ. Improved outcomes using tacrolimus/sirolimus for graft-versus-host disease prophylaxis with a reduced-intensity conditioning regimen for allogeneic hematopoietic cell transplant as treatment of myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(2):281-6

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

[62] Squizzato A, Romualdi E, Middeldorp S. Antiplatelet drugs for polycythaemia vera and essential thrombocythemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD006503

[63] Sterkers Y, Preudhomme C, Lai JL, Demory JL, Caulier MT, Wattel E, Bordessoule D, Bauters F, Fenaux P. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes following essential thrombocythemia treated with hydroxyurea: high proportion of cases with 17p deletion. *Blood.* 1998;91(2):616-22

[64] Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med.* 2000;342(17):1255-65

[65] Tefferi A, Elliot MA, Yoon SY, Li CY, Mesa RA, Call TG, Dispenzieri A. Clinical and bone marrow effects of interferon alfa therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood.* 2001;97(6):1896

[66] Tefferi A, Barosi G, Mesa RA, Cervantes F, Deeg HJ, Reilly JT, Verstovsek S, Dupriez B, Silver RT, Odenike O, Cortes J, Wadleigh M, Solberg LA Jr, Camoriano JK, Gisslinger H, Noel P, Thiele J, Vardiman JW, Hoffman R, Cross NC, Gilliland DG, Kantarjian H; IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia, for the IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). *Blood.* 2006;108(5):1497-503

[67] Tefferi A, Cortes J, Verstovsek S, Mesa RA, Thomas D, Lasho TL, Hogan WJ, Litzow MR, Allred JB, Jones D, Byrne C, Zeldis JB, Ketterling RP, McClure RF, Giles F, Kantarjian HM. Lenalidomide therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood.* 2006;108(4):1158-64

[68] Tefferi A. Essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis: current management and the prospect of targeted therapy. *Am J Hematol.* 2008;83(6):491-7

[69] Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia.* 2008;22(1):14-22

[70] Tefferi A, Verstovsek S, Barosi G, Passamonti F, Roboz GJ, Gisslinger H, Paquette RL, Cervantes F, Rivera CE, Deeg HJ, Thiele J, Kvasnicka HM, Vardiman JW, Zhang Y, Bekele BN, Mesa RA, Gale RP, Kantarjian HM. Pomalidomide is active in the treatment of anemia associated with myelofibrosis. *J Clin Oncol.* 2009;27(27):4563-9

[71] Tefferi A, Lasho TL, Abdel-Wahab O, Guglielmelli P, Patel J, Caramazza D, Pieri L, Finke CM, Kilpivaara O, Wadleigh M, Mai M, McClure RF, Gilliland DG, Levine RL, Pardanani A, Vannucchi AM. IDH1 and IDH2 mutation studies in 1473 patients with chronic-, fibrotic- or blast-phase essential thrombocythemia, polycythemia vera or myelofibrosis. *Leukemia.* 2010;24(7):1302-9

[72] Tefferi A. How I treat myelofibrosis. *Blood.* 2011;117(13):3494-504

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

[73] Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2011;86(12):1017-26

[74] Tefferi A, Vaidya R, Caramazza D, Finke C, Lasho T, Pardanani A. Circulating interleukin (IL)-8, IL-2R, IL-12, and IL-15 levels are independently prognostic in primary myelofibrosis: a comprehensive cytokine profiling study. *J Clin Oncol.* 2011;29(10):1356-63

[75] Tefferi A, Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies. *J Clin Oncol.* 2011;29(5):573-82

[76] Tefferi A. JAK inhibitors for myeloproliferative neoplasms: clarifying facts from myths. *Blood.* 2012;119(12):2721-30

[77] Tefferi A, Lasho TL, Jimma T, Finke CM, Gangat N, Vaidya R, Begna KH, Al-Kali A, Ketterling RP, Hanson CA, Pardanani A. One thousand patients with primary myelofibrosis: The Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(1):25-33

[78] Thomas DA, Giles FJ, Albitar M, Cortes JE, Verstovsek S, Faderl S, O'Brien SM, Garcia-Manero G, Keating MJ, Pierce S, Zeldis J, Kantarjian HM. Thalidomide therapy for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Cancer.* 2006;106(9):1974-84

[79] Vaidya R, Siragusa S, Huang J, Schwager SM, Hanson CA, Hussein K, Pardanani A, Tefferi A. Mature survival data for 176 patients younger than 60 years with primary myelofibrosis diagnosed between 1976 and 2005: evidence for survival gains in recent years. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(12):1114-9

[80] Vakil E, Tefferi A. BCR-ABL1--negative myeloproliferative neoplasms: a review of molecular biology, diagnosis, and treatment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011;11 Suppl 1:S37-45

[81] Vannucchi AM, Guglielmelli P, Tefferi A. Advances in understanding and management of myeloproliferative neoplasms. *CA Cancer J Clin.* 2009;59(3):171-91

[82] Vannucchi AM. Management of myelofibrosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011. 2011;222-30

[83] Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellström-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood.* 2009;114(5):937-51

[84] Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, Pardanani AD, Cortes-Franco J, Thomas DA, Estrov Z, Fridman JS, Bradley EC, Erickson-Viitanen S, Vaddi K, Levy R, Tefferi A. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2010;363(12):1117-27

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung
[85] Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, Catalano JV, Deininger M, Miller C, Silver RT, Talpaz M, Winton EF, Harvey JH Jr, Arcasoy MO, Hexner E, Lyons RM, Paquette R, Raza A, Vaddi K, Erickson-Viitanen S, Koumenis IL, Sun W, Sandor V, Kantarjian HM. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2012;366(9):799-807

[86] Website Statistisches Bundesamt; Zugriff am 01.05.2012
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Bevoelkerungsstand.html>

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind gem. § 35a Abs. 1 Satz 10 Hs. 2 SGB V rechtlich nicht gefordert (vgl. oben 3.1.)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Ruxolitinib (JAKAVI®)	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	kontinuierlich: zweimal tägliche Gabe	kontinuierlich	365 [57]
“Best Available Therapy” (BAT, Beste verfügbare Therapie)				
Keine Arzneimitteltherapie	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	entfällt	entfällt	entfällt
Hydroxycarbamid	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	kontinuierlich: ein bis mehrmalige tägliche Gabe (patientenindividuell)	kontinuierlich	365 [41]
Anagrelid	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	kontinuierlich: zweimal tägliche Gabe	kontinuierlich	365 [1,55]
Prednison	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	zyklisch	3 Zyklen	28 [5,33,39,42,46,52,53]
Methylprednisolon	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	zyklisch	1 Zyklus	30 [2,6,38]
Prednisolon	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	kontinuierlich: einmal tägliche Gabe	kontinuierlich	365 [8]
Epoetin alfa	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	kontinuierlich: dreimal wöchentliche Gabe	kontinuierlich	156 [8]
Thalidomid	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	kontinuierlich: einmal tägliche Gabe	kontinuierlich	365 [35,41]

Dossier zur Nutzenbewertung – 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
Stand: 07.09.2012

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Lenalidomid	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	kontinuierlich: einmal tägliche Gabe	kontinuierlich	365 [41,51]
Mercaptopurin	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	zyklisch	1 Zyklus	10 [29]
Thioguanin	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	kontinuierlich: tägliche Gabe	kontinuierlich	365 [34]
Danazol	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	Entfällt, da für diese Substanz weder in der EU, noch in der Bundesrepublik Deutschland eine arzneimittelrechtliche Zulassung besteht.		
Peginterferon alfa-2a* (Pegasys)	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	kontinuierlich: einmal wöchentliche Gabe	kontinuierlich	52 [48]
Interferon alpha	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	kontinuierlich: dreimal wöchentliche Gabe	kontinuierlich	156 [41]
Melphalan	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	kontinuierlich: dreimal wöchentliche Gabe	kontinuierlich	156 [41]
Azetylsalizylsäure (ASS)	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	kontinuierlich: einmal tägliche Gabe	kontinuierlich	365 [28,47]
Cytarabin	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	zyklisch: tägliche Gabe	1 Zyklus	8 [31,37,40,50,56]
Colchicin	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	episodisch: einmal tägliche Gabe	1 Episode	30 [32]
Placebo	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	entfällt	entfällt	entfällt

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung
Die Angaben zu Ruxolitinib in Tabelle 3-3 sind der aktuell vorliegenden Version der Fachinformation von JAKAVI® (Ruxolitinib) [57] entnommen. Zu den Einzeltherapien der „Best Available Therapy“ (BAT) gab es im Rahmen der COMFORT II – Studie keine einheitlichen Vorgaben bezüglich Dosierung und Behandlungsmodus. Ebenso konnte für die Festlegung der Dosierung nicht auf die jeweiligen Fachinformationen der Substanzen zurückgegriffen werden, da für keine davon eine Zulassung zur Therapie der Myelofibrose besteht. Danazol als BAT-Einzeltherapie kann für das deutsche GKV-System nicht in Betracht gezogen werden, da für keine Indikation innerhalb der Europäischen Union bzw. der Bundesrepublik Deutschland eine arzneimittelrechtliche Zulassung besteht.

Um eine möglichst gute Näherung an den GKV-Versorgungskontext zu erreichen, wurden, soweit verfügbar, Dosierungsempfehlungen der DGHO-Leitlinie zur Therapie der primären Myelofibrose entnommen [8]. Waren diese Informationen darin nicht vorhanden, wurden die in der Leitlinie zitierten Literaturquellen auf Dosierungsangaben durchsucht. Da auch so nicht für alle Einzeltherapien der BAT eine zur Therapie der Myelofibrose geeignete Dosierung, bzw. ein geeigneter Behandlungsmodus gefunden werden konnte, wurde parallel noch eine Literaturrecherche zu den Dosierungen der BAT-Einzeltherapien durchgeführt.

Soweit in den einzelnen Quellen mehrere Dosierungen oder Dosierbereiche angegeben waren oder aber verschiedenen Quellen jeweils unterschiedliche Aussagen machten, wurde ein Durchschnittswert bzw. der Median errechnet und verwendet. War im Falle eines zyklischen Behandlungsmodus bei onkologischen Chemotherapeutika keine Zahl der Zyklen genannt, wurde ein Zyklus pro Jahr angenommen. In einigen Fällen, z.B. bei Prednisolon oder bei Mercaptopurin, war die in der Literatur beschriebene Wirkstoffdosierung auf das Körpergewicht oder die Körperoberfläche bezogen. Zur Berechnung der Wirkstoffmenge wurde hier unter anderem auf Durchschnittswerte (Körpergröße, Körpergewicht, Körperoberfläche) für die Bevölkerung in Deutschland zurückgegriffen, welche vom Statistischen Bundesamt zur Verfügung gestellt werden [45,49].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind gem. § 35a Abs. 1 Satz 10 Hs. 2 SGB V rechtlich nicht gefordert (vgl. oben 3.1.)

Dossier zur Nutzenbewertung – 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 Stand: 07.09.2012

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung
 Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Ruxolitinib (JAKAVI®)	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	365
“Best Available Therapy” (BAT, Beste verfügbare Therapie)		
Keine Arzneimitteltherapie	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	entfällt
Hydroxycarbamid	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	365
Anagrelid	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	365
Prednison	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	84
Methylprednisolon	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	30
Prednisolon	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	365
Epoetin alfa	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	156
Thalidomid	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	365
Lenalidomid	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	365
Mercaptopurin	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	10
Thioguanin	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	365
Danazol	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	Entfällt, da für diese Substanz weder in der EU, noch in der Bundesrepublik Deutschland eine arzneimittelrechtliche Zulassung besteht.
Peginterferon alfa-2a* (Pegasys)	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	52
Interferon alpha	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	156
Melphalan	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	156
Azetylsalizylsäure (ASS)	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	365

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Cytarabin	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	8
Colchicin	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	30
Placebo	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	365

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind gem. § 35a Abs. 1 Satz 10 Hs. 2 SGB V rechtlich nicht gefordert (vgl. oben 3.1.)

Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Ruxolitinib (JAKAVI®)	14.600mg (2x20mg täglich) [57]; DDD: zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht verfügbar.
“Best Available Therapy” (BAT, Beste verfügbare Therapie)	
Keine Arzneimitteltherapie	entfällt
Hydroxycarbamid	1.750mg pro Tag, 638.750mg pro Jahr; DDD: 1,75g O
Anagrelid	1,750mg pro Tag, 638,8mg pro Jahr; DDD: 2mg O
Prednison	17,5mg pro Tag, 1470mg pro Jahr; DDD: 10mg O, P
Methylprednisolon	15,12mg pro Tag, 453,60mg pro Jahr; DDD: 7,5mg O, 20mg P
Prednisolon	Monat 1: 0,5mg/Kg KG entspr. 37,8mg/d

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

	Monat 2: 0,2mg/Kg KG entspr. 15,1mg/d Monat 3: 0,125mg/Kg KG entspr. 9,45mg/d Monate 4-12: 0,125mg/Kg KG entspr. 9,45mg/d Jahresgesamtmenge: 4.469,30mg; DDD: 10mg
Epoetin alfa	10.000 I.U. pro Tag, 1.560.000 I.U.pro Jahr; DDD: 1.000 I.U. P
Thalidomid	225mg pro Tag, 82.125mg pro Jahr; DDD: 0,2g O
Lenalidomid	7,5mg pro Tag, 2.737,5mg pro Jahr; DDD: 18,75mg O
Mercaptopurin	131,57mg pro Tag, 1.315,7mg pro Jahr; DDD: nicht bekannt
Thioguanin	30mg pro Tag, 10.950mg; DDD: nicht bekannt
Danazol	entfällt
Peginterferon alfa-2a* (Pegasys)	67,5 Mikrogramm pro Tag, 3.510 Mikrogramm pro Jahr; DDD: 26 Mikrogramm
Interferon alpha	0,75 x 10 ⁶ I.U. pro Tag, 117 x 10 ⁶ I.U. pro Jahr; DDD: 2 x 10 ⁶ I.U. P
Melphalan	2,5mg pro Tag, 390mg pro Jahr; DDD: nicht bekannt
Azetylsalizylsäure (ASS)	85mg pro Tag, 31.025mg pro Jahr; DDD: 3g O, R; 1g P
Cytarabin	112,8mg pro Tag, 902mg pro Jahr; DDD: nicht bekannt
Colchicin	Keine Angaben zur Dosierung bei MF verfüg- bar; DDD: 1mg O, P entspr. 30mg pro Jahr
Placebo	entfällt

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zu den „Defined Daily Doses“ in Tabelle 3-5 wurden, soweit vorhanden, der Amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland [9] entnommen.

Hydroxycarbamid:

Die Dosierung wurde einer Literaturquelle aus den DGHO-Leitlinien entnommen [41]. Der Autor nennt eine tägliche Dosierung in Höhe von 500mg-3000mg. Die in Tabelle 3-5 genannte Dosierung von 1.750mg ist das Mittel zwischen niedrigster und höchster Dosis.

Anagrelid:

Die in Tabelle 3-5 genannte Dosierung basiert auf dem Ergebnis einer Literaturrecherche zur Dosierung von Anagrelid bei Myelofibrose [1,55]. Es werden Dosierungen im Bereich zwischen 0,5mg-3mg genannt. Auch hier wurde der Mittelwert gewählt.

Prednison:

In der Literatur werden verschiedene Dosierungen und Behandlungsschemata beschrieben [5,33,39,42,46,52,53]: u.a. 0,5mg-2mg täglich [52], 0,25mg täglich [53], oder aber ein 3x28 Tage Schema mit sinkender Dosierung (Zyklus 1: 30mg, Zyklus 2: 15mg und Zyklus 3: 7,5mg) [5,33,42,46]. Da letztgenanntes Dosierschema / Dosierung in der Literatur zur Therapie der Myelofibrose mehrfach genannt wird, wurde es als Grundlage für die Kostenberechnung ausgewählt. Es wurde insgesamt eine Durchschnittsdosierung von 17,5mg über 3x 28 Tage angenommen.

Methylprednisolon:

In zwei Publikationen [6,38] werden kurzzeitige Hochdosis-Monotherapien beschrieben. Da im Rahmen der BAT naturgemäß eher eine Kombinationstherapie vorkommt, wird die in der Publikation von Benetatos et al. [2] genannte Dosierung von 0,2mg/KgKG/d (entspricht bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 75,6Kg [49] einer Dosierung von 15,12mg/d) verwendet.

Prednisolon:

Für die Dosierung und den Behandlungsmodus von Prednisolon kann auf die DGHO-Leitlinie [8] zurückgegriffen werden. Zusammen mit dem durchschnittlichen Körpergewicht der Bevölkerung in Deutschland [49] ergibt sich folgendes Schema:

Monat 1: 0,5mg/Kg KG/d entsprechend 37,8mg/d

Monat 2: 0,2mg/Kg KG/d entsprechend 15,1mg/d

Monat 3: 0,125mg/Kg KG/d entsprechend 9,45mg/d

Monate 4 – 12: 0,125mg/Kg KG/d entsprechend 9,45mg/d

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung
Epoetin alfa:

Auch für diese BAT-Einzeltherapie kann auf die DGHO-Leitlinien [8] zurückgegriffen werden. Es wird eine dreimal wöchentliche Gabe von 10.000 Internationalen Einheiten empfohlen.

Thalidomid:

Die in den DGHO-Leitlinien zitierten Publikationen [35,41] empfehlen Gaben im Bereich zwischen 50mg und 400mg täglich. Daher wurde für die Kostenberechnungen der Mittelwert von 225mg täglich eingesetzt.

Lenalidomid:

Die in den DGHO-Leitlinien zitierten Publikationen [41,51] empfehlen Gaben im Bereich zwischen 5mg und 10mg täglich. Für die Kostenberechnung wurde der Mittelwert von 7,5mg täglich verwendet.

Mercaptopurin:

Aus einer Literaturrecherche ging eine relevante Publikation hervor [29], die für die Therapie der Myelofibrose die Gabe von $70\text{mg}/\text{m}^2$ Körperoberfläche täglich (entspricht einer Dosierung von 131,57mg täglich für eine Person mit durchschnittlichen Körpermaßen) für die Dauer von 10 Tagen empfiehlt.

Thioguanin:

Die durchgeführte Literaturrecherche lieferte eine relevante Publikation [34], in welcher eine kontinuierliche Therapie mit 20-40mg/d beschrieben wird. In Tabelle 3-5 wurde der Mittelwert von 30mg/d eingetragen.

Danazol:

Entfällt, wegen Fehlens jeglicher arzneimittelrechtlicher Zulassung in der Bundesrepublik Deutschland und der EU.

Peginterferon alfa-2a* (Pegasys):

Im Rahmen der durchgeführten Literaturrecherche wurde eine Publikation gefunden, in welcher eine kontinuierliche Behandlung mit einer einmal wöchentlichen Gabe von 45Mikrogramm bis 90Mikrogramm Peginterferon alfa-2a* beschrieben wird [48]. In Tabelle 3-5 wird ist die mittlere Dosierung von 67,5 Mikrogramm eingetragen.

Interferon alpha:

Die Dosierung und der Behandlungsmodus wurde einer in den DGHO-Leitlinien zitierten Quelle entnommen [41]. In dieser Literaturstelle wird die dreimal wöchentliche Gabe von 0,5-1,0 Millionen Internationalen Einheiten beschrieben. Zur weiteren Kostenberechnung wurde vom Mittelwert 0,75 Millionen Internationalen Einheiten ausgegangen.

Melphalan:

Die Dosierung und der Behandlungsmodus wurde einer in den DGHO-Leitlinien zitierten Quelle entnommen [41]. In dieser Literaturstelle wird die dreimal wöchentliche Gabe von 2,5mg Melphalan beschrieben.

Azetylsalizylsäure (ASS):

In allen im Rahmen der durchgeführten Literaturrecherche gefundenen Quellen werden Dosierungen im Bereich zwischen 70mg – 100mg genannt [28,47]. Zur Kostenberechnung verwendet wird daher eine Dosierung von 85mg.

Cytarabin:

Bis auf eine Quelle, in welcher eine kurzzeitige Hochdosistherapie mit unklarer Dosierung beschrieben wird [40], liegen alle im Rahmen der Literaturrecherche gefundenen Dosierungen für Cytarabin zwischen 20mg/m² und 100mg/m² [31,37,40,50,56]. Der Durchschnittswert von 60mg/m² entspricht einer Dosierung von 112,8mg. Es wurde eine zyklische Gabe über 8 Tage angenommen.

Colchicin:

Es sind zur Dosierung dieser Substanz in der Literatur keine Angaben zu finden. Daher wurde vereinfachend angenommen, dass über 30 Tage die DDD von 1mg gegeben wurde [9,32].

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Dossier zur Nutzenbewertung – 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
Stand: 07.09.2012

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung
Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind gem. § 35a Abs. 1 Satz 10 Hs. 2 SGB V rechtlich nicht gefordert (vgl. oben 3.1.)

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Ruxolitinib (JAKAVI[®], Novartis Pharma GmbH)	2.569,76€ (60 Tabletten, 5mg/Tablette)	2.239,68€ (60 Tabletten, 5mg/Tablette)
Ruxolitinib (JAKAVI[®], Novartis Pharma GmbH)	5.081,95€ (60 Tabletten, 15mg/Tablette)	4.423,93€ (60 Tabletten, 15mg/Tablette)
Ruxolitinib (JAKAVI[®], Novartis Pharma GmbH)	5.081,95€ (60 Tabletten, 20mg/Tablette)	4.423,93€ (60 Tabletten, 20mg/Tablette)
“Best Available Therapy” (BAT, Beste verfügbare Therapie)		
Keine Arzneimitteltherapie	n.a.	n.a.
Hydroxycarbamid (LITALIR [®] , Westen Pharma)	148,27 € (100 Kapseln, 500mg/Kapsel)	139,68€ (100 Kapseln, 500mg/Kapsel)
Anagrelid (XAGRID [®] , CC Pharma)	537,36€ (100 Kapseln, 0,5mg/Kapsel)	477,85€ (100 Kapseln, 0,5mg/Kapsel)
Prednison (5mg, GALEN)	15,83€ (100 Kapseln, 5mg/Kapsel)	13,78€ (100 Kapseln, 5mg/Kapsel); Kein Herstellerrabatt, da Festbetragsarzneimittel
Methylprednisolon (URBASON [®] 16mg, Beragena)	62,08€ (100 Tabletten, 16mg/Tablette)	60,03€ (100 Tabletten, 16mg/Tablette); Kein Herstellerrabatt, da Festbetragsarzneimittel
Prednisolon (10mg, GALEN)	16,34€ (100 Tabletten, 10mg/Tablette)	14,29€ (100 Tabletten, 10mg/Tablette); Kein Herstellerrabatt, da Festbetragsarzneimittel
Epoetin alfa (BINOCRIT [®] 10000 I.E./1ml Fertigspritzen, Emra Med)	480,41€ (6 Fertigspritzen, 10.000 I.U./1ml)	478,36€ (6 Fertigspritzen, 10.000 I.U./1ml); Kein Herstellerrabatt, da Festbetragsarzneimittel
Thalidomid (THALIDOMIDE [®] 50 mg Hartkapseln, Celgene)	490,11€ (28 Hartkapseln, 50mg/Hartkapsel)	425,34€ (28 Hartkapseln, 50mg/Hartkapsel)
Lenalidomid (REVLIMID [®] 15 mg Hartkapseln, CC Pharma)	7144,01€ (21 Hartkapseln, 15mg/Hartkapsel)	6216,82€ (21 Hartkapseln, 15mg/Hartkapsel)

Dossier zur Nutzenbewertung – 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
Stand: 07.09.2012

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Mercaptopurin (PURI NETHOL® Tabletten, Westen Pharma)	70,70€ (25 Tabletten, 50mg/Tablette)	62,12€ (25 Tabletten, 50mg/Tablette)
Thioguanin (THIOGUANINE Wellcome® Tabletten, Kohl Pharma)	99,39€ (25 Tabletten, 40mg/Tablette)	92,13€ (25 Tabletten, 40mg/Tablette)
Danazol	n.a.	n.a.
Peginterferon alfa-2a* (PEGASYS® 135 µg Fertigspritzen, Haemato Pharm)	2553,45€ (12 Fertigspritzen, 135 µg / Fertigspritze)	2429,19€ (12 Fertigspritzen, 135 µg / Fertigspritze)
Interferon alpha (ROFERON A® 3 Fertigspritzen, Westen Pharma)	1083,71€ (30 Fertigspritzen, 3 Mio. I.U. / Fertigspritze)	957,37€ (30 Fertigspritzen, 3 Mio. I.U. / Fertigspritze)
Melphalan (ALKERAN® 2 mg Filmtabletten, Aspen Pharma)	162,21€ (50 Tabletten, 2mg / Tablette)	81,15€ (50 Tabletten, 2mg / Tablette)
Azetylsalizylsäure (ASS) (ASS 100 Tabletten, 1A Pharma TAH)	3,20€ (100 Tabletten, 100mg / Tablette)	1,15€ (100 Tabletten, 100mg / Tablette); Kein Herstellerrabatt, da Festbetragsarzneimittel
Cytarabin (ARA CELL® 100 Loesung Injektionsflaschen, cell pharm)	63,99€ (10 Injektionsflaschen, 100mg/5ml)	59,12€ (10 Injektionsflaschen, 100mg/5ml)
Colchicin (COLCHICUM DISPERT® ueberzogene Tabletten, Ysatfabrik)	26,92€ (50 Tabletten, 0,5mg / Tablette)	22,79€ (50 Tabletten, 0,5mg / Tablette)
Placebo	n.a.	n.a.

Hinweis: Zum April 2013 ist für alle Wirkstärken von Ruxolitinib (JAKAVI®) die Einführung von Blisterpackungen mit je 56 Tabletten geplant. Zum gleichen Zeitpunkt ist die Einführung von Klinikpackungen (Blister) für die 15mg und 20mg Wirkstärken mit je 14 Tabletten vorgesehen. Der Preis pro Tablette bleibt jeweils unverändert.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-6 gemachten Angaben wurden der Online-Version der LAUER-Liste mit Stand vom 28.05.2012 [43] entnommen: es wurde zu jedem Wirkstoff zunächst die der täglichen Einzeldosis am nächsten liegende, im Handel verfügbare Dosierung ermittelt und danach das hierfür jeweils preisgünstigste Produkt. Der LAUER-Liste wurden auch die Werte für die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte und die Information über die Existenz eines Festbetrages entnommen.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind gem. § 35a Abs. 1 Satz 10 Hs. 2 SGB V rechtlich nicht gefordert (vgl. oben 3.1.)

Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Ruxolitinib (JAKAVI®), [57]	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Therapiebeginn: Kontrolle großes Blutbild, einschließlich Differentialblutbild weißer Blutkörperchen • Titrationsphase: alle 2 Wochen Kontrolle 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 • 4 	5

Dossier zur Nutzenbewertung – 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
Stand: 07.09.2012

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

		großes Blutbild		
“Best Available Therapy” (BAT, Beste verfügbare Therapie)	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF			
Keine Arzneimitteltherapie	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	n.a.	n.a.	n.a.
Hydroxycarbamid [19]	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	<ul style="list-style-type: none"> • Wöchentliche Kontrolle des Differentialblutbildes • Monatliche Kontrolle der Leber- und Nierenfunktion 	52 • 12	64
Anagrelid [27]	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	<ul style="list-style-type: none"> • 1x wöchentlich vollständige Kontrolle des Blutbildes • 1x wöchentlich Kontrolle der Leberfunktion • 1x wöchentlich Kontrolle der Nierenfunktion 	• 52 • 52 • 52	156
Prednison [16]	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	<ul style="list-style-type: none"> • Alle 3 Monate ärztliche Kontrolle des Patienten • Alle 3 Monate augenärztliche Kontrolle des Patienten 	• 1 • 1	2
Methylprednisolon [26]	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	<ul style="list-style-type: none"> • Alle 3 Monate ärztliche Kontrolle des Patienten • Alle 3 Monate augenärztliche Kontrolle des Patienten 	• 0 • 0	0
Prednisolon [17]	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	<ul style="list-style-type: none"> • Alle 3 Monate ärztliche Kontrolle des Patienten • Alle 3 Monate augenärztliche Kontrolle des Patienten 	• 4 • 4	8
Epoetin alfa [18]	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	<ul style="list-style-type: none"> • 1x wöchentlich („engmaschig“) Blutdruckkontrolle • 1x wöchentlich („engmaschig“) 	• 52 • 52	118

Dossier zur Nutzenbewertung – 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
Stand: 07.09.2012

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

		<ul style="list-style-type: none"> Kontrolle des Hämoglobinwertes • 1x wöchentlich Kontrolle der Thrombozytenzahl (erste 8 Wochen) 	<ul style="list-style-type: none"> • 8 	
Thalidomid [24]	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	<ul style="list-style-type: none"> • Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter: alle 4 Wochen Durchführung eines Schwangerschaftstests 	<ul style="list-style-type: none"> • 12 	12
Lenalidomid [22]	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	<ul style="list-style-type: none"> • Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter: alle 4 Wochen Durchführung eines Schwangerschaftstests 	<ul style="list-style-type: none"> • 12 	12
Mercaptopurin [21]	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	<ul style="list-style-type: none"> • Tägliche Blutbildkontrolle • 1x wöchentlich Kontrolle der Leberfunktion • 1x wöchentlich Kontrolle der Harnsäurewerte in Blut und Urin 	<ul style="list-style-type: none"> • 10 • 1 • 1 	12
Thioguanin [25]	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	<ul style="list-style-type: none"> • 1x wöchentliche Kontrolle des Blutbildes • 1x wöchentliche Kontrolle der Leberfunktion • 1x wöchentliche Kontrolle der Nierenfunktion 	<ul style="list-style-type: none"> • 52 • 52 • 52 	156
Danazol	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	n.a.	n.a.	n.a.
Peginterferon alfa-2a* [20]	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrolle des Blutbildes bei Therapiebeginn • Kontrolle des Blutbildes alle 2 Wochen 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 • 12 	13
Interferon alpha [23]	Patienten mit Splenomegalie	<ul style="list-style-type: none"> • Keine 	<ul style="list-style-type: none"> • 0 	0

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

	/Symptomen bei MF			
Melphalan [12]	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	<ul style="list-style-type: none"> • 1x wöchentliche Kontrolle des Blutbildes 	<ul style="list-style-type: none"> • 52 	52
Azetylsalizylsäure (ASS) [14]	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	<ul style="list-style-type: none"> • Keine 	<ul style="list-style-type: none"> • 0 	0
Cytarabin [13]	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	<ul style="list-style-type: none"> • 1x wöchentliche Kontrolle des Blutbildes • 1x wöchentliche Kontrolle der Leber- und Nierenfunktion • 1x wöchentliche Kontrolle des Serum-Harnsäurewertes 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 • 1 • 1 	3
Colchicin [15]	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	<ul style="list-style-type: none"> • Keine 	<ul style="list-style-type: none"> • 0 	<ul style="list-style-type: none"> • 0
Placebo	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	n.a.	n.a.	n.a.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben in Tabelle 3-7 stammen aus den Fachinformationen der Originalanbieter der Einzelwirkstoffe der „Best Available Therapy“ [12-27]. Hierbei wurden die jeweils unter dem Abschnitt „4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ geforderten Kontrollen und Vorsichtsmaßnahmen für die Angabe der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung
Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
Praxisklinische Betreuung 2h EBM GOP 01510	1420 Punkte, entsprechend 49,77€
Grundpauschale ab 60 Lebensjahre EBM GOP 05212	315 Punkte, entsprechend 11,04€
Grundpauschale ab 60 Lebensjahre, Augen EBM GOP 06212	425 Punkte, entsprechend 14,90€
Grundpauschale Fachärzte für Laboratoriumsmedizin EBM GOP 12220	40 Punkte, entsprechend 1,40€
Mechanisiertes Blutbild, Retikulozytenzählung EBM GOP 32120	0,50€
Schwangerschaftsnachweis EBM GOP 32132	1,30€
Gamma-GT EBM GOP 32071	0,25€
GOT EBM GOP 32069	0,25€
GPT EBM GOP 32069	0,25€
Inulin-Clearance EBM GOP 32196	11,20€
Harnsäure EBM GOP 32064	0,25€

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung
 Zur Berechnung der Kosten in Tabelle 3-8 wurde der Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung [10] in Verbindung mit dem für das Jahr 2012 gültigen Orientierungspunktwert des Bewertungsausschusses [3] herangezogen. Der Orientierungspunktwert beträgt im Jahre 2012 **3,5048 €Cent**.

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind gem. § 35a Abs. 1 Satz 10 Hs. 2 SGB V rechtlich nicht gefordert (vgl. oben 3.1.)

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Ruxolitinib (JAKAVI®)	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	Grundpauschale Fachärzte für Laboratoriumsmedizin EBM GOP 12220 Mechanisieretes Blutbild, Retikulozytenzählung EBM GOP 32120	3,90€	3,90€ x 1.485 = 5.791,50€
“Best Available Therapy” (BAT, Beste verfügbare Therapie)	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	Siehe BAT Einzeltherapien	Durchschnittliche Zusatzkosten pro mit BAT behandeltem Patienten pro Jahr in Euro (entsprechend Verteilung in der COMFORT-II-Studie, N = 73):	154,73€ x 1.485 = 229.774,05€

Dossier zur Nutzenbewertung – 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
Stand: 07.09.2012

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

			154,73€
Keine Arzneimitteltherapie	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	n.a.	0,00€ Patientenzahl COMFORT-II: 24 Gewichtete Zusatzkosten: 0,00€
Hydroxycarbamid	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	Grundpauschale Fachärzte für Laboratoriumsmedizin EBM GOP 12220 Mechanisiertes Blutbild, Retikulozytenzählung EBM GOP 32120 Gamma-GT EBM GOP 32071 GOT EBM GOP 32069 GPT EBM GOP 32069	175,00€ Patientenzahl COMFORT-II: 34 Gewichtete Zusatzkosten: 5950,00€
Anagrelid	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	Grundpauschale Fachärzte für Laboratoriumsmedizin EBM GOP 12220 Mechanisiertes Blutbild, Retikulozytenzählung EBM GOP 32120 Gamma-GT EBM GOP 32071 GOT EBM GOP 32069 GPT EBM GOP 32069 Inulin-Clearance EBM GOP 32196	653,00€ Patientenzahl COMFORT-II: 4 Gewichtete Zusatzkosten: 2612,00€
Prednison	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	Grundpauschale ab 60 Lebensjahre EBM GOP 05212 Grundpauschale ab 60 Lebensjahre, Augen EBM GOP 06212	25,94€ Patientenzahl COMFORT-II: 8 Gewichtete Zusatzkosten: 207,52€
Methylprednisolon	Patienten mit	Ärztliche und augen-	0,00€

Dossier zur Nutzenbewertung – 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

Stand: 07.09.2012

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

	Splenomegalie /Symptomen bei MF	ärztliche Kontrolle alle 3 Monate: entfällt, da Therapie-dauer unter 3 Monaten	Patientenzahl COMFORT-II: 3 Gewichtete Zusatzkosten: 0,00€
Prednisolon	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	Grundpauschale ab 60 Lebensjahre EBM GOP 05212 Grundpauschale ab 60 Lebensjahre, Augen EBM GOP 06212	103,76€ Patientenzahl COMFORT-II: 1 Gewichtete Zusatzkosten: 103,76€
Epoetin alfa	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	Praxisklinische Betreuung 2h EBM GOP 01510 Grundpauschale Fachärzte für Laboratoriumsmedizin EBM GOP 12220 Mechanisieretes Blutbild, Retikulozytenzählung EBM GOP 32120	230,68€ Patientenzahl COMFORT-II: 5 Gewichtete Zusatzkosten: 1153,40€
Thalidomid	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	Schwangerschaftsnachweis EBM GOP 32132	Kosten vernachlässigbar, da nur sehr wenige Patientinnen im gebärfähigen Alter Patientenzahl COMFORT-II: 3 Gewichtete Zusatzkosten: 0,00€
Lenalidomid	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	Schwangerschaftsnachweis EBM GOP 32132	Kosten vernachlässigbar, da nur sehr wenige Patientinnen im gebärfähigen Alter Patientenzahl COMFORT-II: 2 Gewichtete Zusatzkosten: 0,00€
Mercaptopurin	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	Grundpauschale Fachärzte für Laboratoriumsmedizin EBM GOP 12220 Mechanisieretes Blutbild,	2,90€ Patientenzahl COMFORT-II: 3 Gewichtete Zusatzkosten: 8,70€

Dossier zur Nutzenbewertung – 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
Stand: 07.09.2012

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

		Retikulozytenzählung EBM GOP 32120 Gamma-GT EBM GOP 32071 GOT EBM GOP 32069 GPT EBM GOP 32069 Harnsäure EBM GOP 32064		
Thioguanin	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	Grundpauschale Fachärzte für Laboratoriums- medizin EBM GOP 12220 Mechanisiertes Blut- bild, Retikulozytenzählung EBM GOP 32120 Gamma-GT EBM GOP 32071 GOT EBM GOP 32069 GPT EBM GOP 32069 Inulin-Clearance EBM GOP 32196	653,00€ Patientenzahl COMFORT-II: 1 Gewichtete Zusatzkosten: 653,00€	
Danazol	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	n.a.	0,00€ Patientenzahl COMFORT-II: 3 Gewichtete Zusatzkosten: 0,00€	
Peginterferon alfa-2a* (Pegasys)	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	Praxisklinische Betreuung 2h EBM GOP 01510 Grundpauschale Fachärzte für Laboratoriums- medizin EBM GOP 12220 Mechanisiertes Blut- bild, Retikulozytenzählung EBM GOP 32120	108,84€ Patientenzahl COMFORT-II: 2 Gewichtete Zusatzkosten: 217,68€	
Interferon alpha	Patienten mit Splenomegalie	Praxisklinische Betreuung 2h	199,08€ Patientenzahl	

Dossier zur Nutzenbewertung – 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
Stand: 07.09.2012

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

	/Symptomen bei MF	EBM GOP 01510	COMFORT-II: 1 Gewichtete Zusatzkosten: 199,08€	
Melphalan	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	Grundpauschale Fachärzte für Laboratoriums- medizin EBM GOP 12220 Mechanisieretes Blut- bild, Retikulozytenzählung EBM GOP 32120	31,60€ Patientenzahl COMFORT-II: 2 Gewichtete Zusatzkosten: 63,20€	
Azetylsalizylsäure (ASS)	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	keine	0,00€ Patientenzahl COMFORT-II: 2 Gewichtete Zusatzkosten: 0,00€	
Cytarabin	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	Praxisklinische Betreuung 2h EBM GOP 01510 Grundpauschale Fachärzte für Laboratoriumsmedizin EBM GOP 12220 Gamma-GT EBM GOP 32071 GOT EBM GOP 32069 GPT EBM GOP 32069 Inulin-Clearance EBM GOP 32196 Harnsäure EBM GOP 32064	63,37€ Patientenzahl COMFORT-II: 2 Gewichtete Zusatzkosten: 126,74€	
Colchicin	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	keine	0,00€ Patientenzahl COMFORT-II: 1 Gewichtete Zusatzkosten: 0,00€	
Placebo	Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	n.a.	0,00€	0,00€

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind gem. § 35a Abs. 1 Satz 10 Hs. 2 SGB V rechtlich nicht gefordert (vgl. oben 3.1.)

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Ruxolitinib (JAKAVI®)		Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF		53.828,38€	79.935144,30€
“Best Available Therapy” (BAT, Beste verfügbare Therapie)		Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF		4.878,90€	7.245166,50€
BAT Wirkstoff/Produkt	Kosten/Einheit (abzügl. gesetzl. Rabatte)	Zahl Einheiten/Patient/Jahr	Arzneimittelkosten pro Patient/Jahr	Gewichtung/gewichtete Kosten (entsprechend COMFORT II)	
Keine Arzneimitteltherapie	n.a.	n.a.	0,00€	24	0,00€
Hydroxycarbamid (LITALIR®, Westen Pharma)	1,40€	1278	1789,20€	34	60832,80€
Anagrelid (XAGRID®, CC Pharma)	4,78€	1278	6108,84€	4	24435,36€
Prednison (5mg, GALEN)	0,14€	294	40,51€	8	324,08€
Methylprednisolon (URBASON® 16mg, Beragera)	0,60€	28	16,80€	3	50,40€
Prednisolon (10mg, GALEN)	0,14€	447	62,58€	1	62,58€
Epoetin alfa (BINOCRIT® 10000 I.E./1ml Fertigspritzen,	79,73€	156	12437,88€	5	

Dossier zur Nutzenbewertung – 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
Stand: 07.09.2012

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Emra Med)				62189,40€
Thalidomid (THALIDOMIDE® 50 mg Hartkapseln, Celgene)	15,19€	1643	24957,17€	3 74871,51€
Lenalidomid (REVLIMID® 15 mg Hartkapseln, CC Pharma)	296,04€	183	54175,32	2 108350,64€
Mercaptopurin (PURI NETHOL® Tabletten, Westen Pharma)	2,49€	26	64,74€	3 194,22€
Thioguanin (THIOGUANINE Wellcome® Tabletten, Kohl Pharma)	3,69€	274	1011,06€	1 1011,06€
Danazol	n.a.	n.a.	0,00€	3 0,00€
Peginterferon alfa-2a* (PEGASYS® 135 µg Fertigspritzen, Haemato Pharm)	202,43€	26	5263,18€	2 10526,36€
Interferon alpha (ROFERON A® 3 Fertigspritzen, Westen Pharma)	31,91€	39	1244,49€	1 1244,49€
Melphalan (ALKERAN® 2 mg Filmtabletten, Aspen Pharma)	1,62€	195	315,90€	2 631,80€
Azetylsalizylsäure (ASS) (ASS 100 Tabletten, 1A Pharma TAH)	0,01€	310	3,10€	2 6,20€
Cytarabin (ARA CELL® 100 Loesung Injektionsflaschen, cell pharm)	5,91€	9	53,19€	2 106,38€
Colchicin (COLCHICUM DISPERT® ueberzogene Tabletten, Ysatfabrik)	0,46€	60	27,35€	1 27,35€
Placebo		Patienten mit Splenomegalie /Symptomen bei MF	0,00€	0,00€

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

Die in Tabelle 3-10 angegebenen Jahrestherapiekosten für Ruxolitinib pro Patient ergeben sich aus der bei Anwendung der laut Fachinformation nach Auftitration empfohlenen Standarddosierung von zweimal 20mg täglich und Addition der Zusatzkosten pro Patient pro Jahr.

Die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten für die Bestverfügbare Therapie (BAT) wurde durch Berechnung der jährlichen Arzneimittelkosten für die Einzelsubstanzen auf der Basis der in Tabelle 3-3 aufgelisteten Preise, anschließende Gewichtung (entsprechend der Häufig-

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendungsverteilung in der COMFORT-II-Studie (CINC424A2352), (vgl. [7], Table 12-2, page 140) und nachfolgende Division durch die Gesamtzahl der Patienten im BAT-Arm dieser Studie (N=73) ermittelt. Durch Hinzuaddieren der durchschnittlichen Zusatzkosten pro Patient und Jahr (vgl. Tabelle 3-9) wurden die durchschnittlichen BAT-Jahrestherapiekosten pro Patient und Jahr erhalten.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bei der Myelofibrose handelt es sich um eine seltene Erkrankung im Sinne des EU-Arzneimittelzulassungsrechts. In der Bundesrepublik Deutschland ist bislang kein Arzneimittel zur Therapie der Myelofibrose zugelassen. Folglich dominiert der „Off-Label-Use“ die Arzneimitteltherapie der Myelofibrose im deutschen GKV-System. Die Abschätzung von aktuellen indikationsbezogenen Marktanteilen der einzelnen Wirkstoffe ist daher schwierig. Eine Vorausberechnung möglicher Substitutions- und Verdrängungseffekte zu Gunsten von Ruxolitinib wäre wenig sinnvoll.

Anhand der Therapieempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) zur Behandlung der Myelofibrose [8] kann zusammen mit weiteren Daten aus dem internationalen Kontext zumindest eine ungefähre Abschätzung der Zahl der Myelofibrosepatienten im GKV-System erreicht werden, welche voraussichtlich eine Therapie mit Ruxolitinib erhalten werden.

Da die Stammzelltransplantation die aktuell einzige Therapie der Myelofibrose ist, welche potentiell zur Heilung führen kann [8], muss davon ausgegangen werden, dass diese Patientengruppe, keine Arzneimitteltherapie und daher auch keine Therapie mit Ruxolitinib erhält. Eine Literaturrecherche ergab keine Hinweise auf den Anteil der Myelofibrose-Patienten, für welchen eine Stammzelltransplantation in Frage kommt, am Gesamtpatientenkollektiv. Daher wurden Angaben von Ärzten (Myelofibrose-Patienten behandelnde Onkologen / Hämatologen) aus einer im Auftrag von NOVARTIS durchgeführten Marktforschungsstudie [36] zur Abschätzung herangezogen. In dieser Befragung wurde der Anteil an Myelofibrose-Patienten,

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung für welche eine Stammzelltransplantation in Betracht kommt, auf 17% geschätzt. Zieht man die zur Verfügung stehenden Informationen der Gesundheitsberichterstattung heran, so zeigt sich, dass im Jahre 2010 in 94 Fällen Myelofibrose-Patienten in Deutschland einen Krankenhausaufenthalt hatten [4]. Nimmt man hier vereinfachend an, dass es sich jeweils um Transplantationen handelte, so ergibt sich hieraus ein Anteil von 5% an Transplantationspatienten (am Gesamt-GKV-Patientenkollektiv). Im Durchschnitt ergibt sich aus beiden Informationsquellen ein Anteil der Transplantationstherapien von 11%.

Der Anteil von Myelofibrosepatienten, welcher, entsprechend der Empfehlungen in der Fachinformation von JAKAVI[®], wegen der relativen Kontraindikation „Thrombozytopenie“ annähernd in allen Fällen keine Therapie mit Ruxolitinib erhalten wird, wurde auch im Abschnitt 3.2.3. aus der Zielpopulation herausgerechnet.

Nicht wenige der Myelofibrosepatienten haben keine oder nur schwach ausgeprägte Symptome. Hierzu gehören insbesondere die Patienten der IPSS-Prognose-Scores „Niedriges Risiko“ („Low-Risk“) und „Intermediär-1-Risiko“ („Intermediate-1-Risk“). Die aktuellen Leitlinien der DGHO [8] (vgl. Abschnitt 3.2.2) empfehlen daher für diese beiden Patientengruppen eine sogenannte „Watch & Wait“-Strategie, d.h. also, dass diese Patienten nur in sehr seltenen Fällen eine Arzneimitteltherapie erhalten. In der neueren Literatur (2005 – 2012) gibt es nur wenige Daten zur Verteilung der Gesamtheit der Patienten auf die IPSS-Scores. So fanden beispielsweise Elena et al. 2011 [11] bei 288 Myelofibrose-Patienten in Italien folgende Verteilung auf die IPSS-Scores: Low-Risk 30%, Intermediate-1-Risk 26%, Intermediate-2-Risk 28%, High-Risk 16%. Gangat et al. [30] fanden hingegen 2011 in den USA bei 752 Patienten eine nach High-Risk verschobene Verteilung: Low-Risk 9%, Intermediate-1-Risk 21%, Intermediate-2-Risk 28%, High-Risk 43%. Einige Studien, in welchen die Verteilung der Myelofibrose auf den IPSS-Prognose-Score untersucht wurde, befassten sich ausschließlich mit einem jüngeren (< 60 Jahre) Patientenkollektiv (Vaidya et al. 2009; Patnaik et al. 2010) [44,54].

Insgesamt sind die Ergebnisse wenig konsistent und eine Verteilung der Patienten auf die einzelnen IPSS-Prognose-Scores für ein Patientenkollektiv in Deutschland ist in der Literatur nicht zu finden. Aus diesem Grund wird auf die Ergebnisse einer im Auftrag von NOVARTIS im Jahre 2011 in Deutschland durchgeführten Marktforschungsstudie [36] zurückgegriffen, bei der 32 Ärzte, die täglich Myelofibrosepatienten behandeln, nach ihrer Einschätzung der Risikoklassenverteilung befragt wurden.

Es wurde für Myelofibrose-Patienten folgende Verteilung auf die IPSS-Prognose-Scores gefunden:

Low-Risk 41%, Intermediate-1-Risk 21%, Intermediate-2-Risk 23%, High-Risk 15%.

Für die beiden unteren Risikogruppen ergibt sich damit ein Anteil von 62%, welcher keine Arzneimitteltherapie erhält.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung
Weiterer Einfluss auf die Gesamtzahl der voraussichtlich dauerhaft mit Ruxolitinib behandelten Patienten in der GKV geht von der Zahl der Therapieabbrüche aus. Aus den Ergebnissen der COMFORT-II-Studie [7] kann zunächst eine Therapieabbruchrate von 37,7% entnommen werden. Da aber 19,9% der Patienten in die Extensionsphase gewechselt waren, beträgt die versorgungsrelevante Therapieabbruchrate unter Ruxolitinib **17,8%**.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungsadaptierte Berechnung der Patientenzahlen und der Therapiekosten:

Berücksichtigt man obige Überlegungen, so ergibt sich ausgehend von der Gesamtzahl der Myelofibrose in der GKV, folgende Neuberechnung für die Zahl der voraussichtlich mit Ruxolitinib behandelten Patienten:

- **Gesamtzahl der Myelofibrosepatienten in der GKV: 1.880**
- Nach Subtraktion des Anteils an Patienten, der für eine Stammzelltransplantation in Frage kommt in Höhe von 11%, verbleiben **1.673 Patienten**.
- Hiervon gehören 62% den unteren Risikogruppen „Low-Risk“ und „Intermediate-1-Risk“ an, für welche die „Watch & Wait-Strategy“ gilt, so dass für eine Arzneimitteltherapie gemäß den DGHO-Leitlinien noch **636 Patienten** in Frage kommen.
- Zieht man für diese Patienten eine Therapie mit Ruxolitinib in Betracht, so sind hiervon die 21% Myelofibrosepatienten mit einer Thrombozytopenie auszuschließen, so dass insgesamt **502 Patienten** für eine Therapie mit Ruxolitinib in Frage kommen.
- Geht man von der gleichen Therapieabbruchrate aus, welche in der COMFORT-II-Studie beobachtet wurde, so muss mit dem Therapieabbruch bei 17,8% der Patienten gerechnet werden, was letztlich zu einer Zahl **dauerhaft mit Ruxolitinib behandelter Patienten von 412** führt.

Mit dieser Patientenzahl ergeben sich auf der Basis der Jahrestherapiekosten pro Patient aus Tabelle 3-10 in Höhe von 53.828,38€,

jährliche Gesamtkosten für die GKV in Höhe von 22.177.292,56€.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Abschnitte 3.3.1 und 3.3.2

Die Angaben zu Ruxolitinib in Tabelle 3-3 sind der aktuell vorliegenden Version der Fachinformation von JAKAVI® (Ruxolitinib) [57] entnommen. Um eine möglichst gute Näherung an den GKV-Versorgungskontext zu erreichen, wurden, soweit verfügbar, für die Einzeltherapien der BAT, Dosierungsempfehlungen der DGHO-Leitlinie zur Therapie der primären Myelofibrose entnommen [8]. Waren diese Informationen darin nicht vorhanden, wurden die in der Leitlinie zitierten Literaturquellen auf Dosierungsangaben durchsucht. Da auch so nicht für alle Einzeltherapien der BAT zur Therapie der Myelofibrose geeignete Dosierungen, bzw. geeignete Behandlungsmodi gefunden werden konnten, wurde parallel noch eine Literaturrecherche zu den Dosierungen der BAT-Einzeltherapien durchgeführt:

Suche in der Plattform Ovid in folgenden Datenbanken - durchgeführt am 30.04.2012:

- EMBASE <1996 to 2012 April 27>
- Ovid MEDLINE(R) <1996 to April Week 3 2012>
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <April 27, 2012>
- EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to April 2012>
- EBM Reviews - Health Technology Assessment <2nd Quarter 2012>
- EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials <April 2012>

Die Suche wurde auf einen Zeitraum ab 2000 eingeschränkt. Die ausgewählten Datenbanken wurden simultan abgesucht; dabei wurde jedoch die Suchstrategie mit Rücksicht auf die Eigenheiten der einzelnen Datenbanken adaptiert. Die Ergebnisse der Suche wurden manuell nach den Inhalten in Titel, Abstract und Volltext gesichtet.

Für die Werte der DDD wurde auf die ATC-Publikation des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) [9] zurückgegriffen.

Abschnitte 3.3.3 bis 3.3.5

Es wurden die im Text bereits genannten, allgemein zugänglichen Quellen genutzt.

Abschnitt 3.3.6

Zur Verteilung der Myelofibrosepatienten auf die einzelnen IPSS-Risikoklassen wurde eine Literaturrecherche in den Datenbanken Biosis, Embase, International Pharmaceutical Ab-

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung stracts und Medline für den Zeitraum 2005 bis 2012 durchgeführt. Wie im Abschnitt 3.3.6 beschrieben, wurden ferner die allgemein zugänglichen Quellen des Statistischen Bundesamtes, des Bundesministeriums für Gesundheit und der DGHO genutzt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

[1] Arana-Yi C, Quintás-Cardama A, Giles F, Thomas D, Carrasco-Yalan A, Cortes J, Kantarjian H, Verstovsek S. Advances in the therapy of chronic idiopathic myelofibrosis. *Oncologist*. 2006;11(8):929-43

[2] Benetatos L, Chaidos A, Alymara V, Vassou A, Bourantas KL. Combined treatment with thalidomide, corticosteroids, and erythropoietin in patients with idiopathic myelofibrosis. *Eur J Haematol*. 2005;74(3):273-74

[3] Bundeseinheitlicher Orientierungspunkt看wert für das Jahr 2012; Beschluss des Bewertungsausschusses nach § 87 Abs. 1 Satz 1 SGB V in seiner 266. Sitzung am 14. Dezember 2011 zur Weiterentwicklung der vertragsärztlichen Vergütung im Jahr 2012 Bewertungsausschuss nach § 87 Abs. 1 Satz 1 SGB V, Website:
<http://daris.kbv.de/daris/doccontent.dll?LibraryName=EXTDARIS^DMSSLAVE&SystemType=2&LogonId=da71a309e654d8f39da8d55608d89f82&DocId=003764851&Page=1>, Abruf am 16.05.2012

[4] Bundesministerium für Gesundheit, Website Gesundheitsberichterstattung, Abruf am 04.04.2012: www.gbe-bund.de

[5] Cervantes F. Modern management of myelofibrosis. *Br J Haematol*. 2005;128(5):583-92

[6] Colagrande M, Di Ianni M, Coletti G, Peris K, Fagnoli MC, Moretti L, Lapecorella M, Tabilio A. Toxic epidermal necrolysis in a patient with primary myelofibrosis receiving thalidomide therapy. *Int J Hematol*. 2009;89(1):76-9

[7] CSR CINC424A2352: Waltzman R, Mc Quitty M, Hours-Zesiger P et al., INC424 (ruxolitinib) CINC424A2352 A randomized study of the JAK inhibitor INC424 tablets compared to best available therapy in subjects with primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia vera myelofibrosis (PPV-MF) or post-essential thrombocythemia-myelofibrosis (PET-MF). 17. Oktober 2011, Novartis, Interne Daten, Table 10-1, page 117.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

[8] DGHO-Leitlinie: Griebhammer M, Petrides PE, Lengfelder E. Primäre Myelofibrose (OMF) Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand März 2010

<http://www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/primaere-myelofibrose-pmf>

[9] Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Köln: Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation mit Tagesdosen Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2012, heruntergeladen von www.dimdi.de.

[10] Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen, Kassenärztliche Bundesvereinigung Berlin, Stand 2/2012, erstellt am 19.03.2012 (V. 7.1), Website: <http://www.kbv.de/ebm2012/EBMGesamt.htm>, Abruf am 16.05.2012

[11] Elena C, Passamonti F, Rumi E, Malcovati L, Arcaini L, Boveri E, Merli M, Pietra D, Pascutto C, Lazzarin M. Red blood cell transfusion-dependency implies a poor survival in primary myelofibrosis irrespective of IPSS and DIPSS. *Haematologica*. 2011;96(1):167-170

[12] Fachinformation ALKERAN[®], Stand: März 2011

[13] Fachinformation ARA CELL[®], Stand: Juni 2011

[14] Fachinformation ASPIRIN[®], Stand: Juli 2009

[15] Fachinformation COLCHICUM-Dispert[®], Februar 2008

[16] Fachinformation DECORTIN[®], Stand: Juni 2010

[17] Fachinformation DECORTIN H[®], Stand: Juni 2010

[18] Fachinformation ERYPO FS[®], Stand: Januar 2011

[19] Fachinformation LITALIR[®], Stand: August 2009

[20] Fachinformation PEGASYS 135/180[®], Stand: Juli 2011

[21] Fachinformation PURI-NETHOL[®], Stand: März 2011

[22] Fachinformation REVLIMID[®], Stand: Juli 2011

[23] Fachinformation ROFERON A[®], Stand: August 2011

[24] Fachinformation THALIDOMIDE Celgene[®], Stand: Juni 2011

[25] Fachinformation THIOGUANIN Aspen[®], Stand: März 2011

[26] Fachinformation URBASON[®], Stand: Januar 2012

[27] Fachinformation XAGRID[®], Stand: November 2010

[28] Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Ruggeri M, Rodeghiero F, Randi ML, Bertozzi I, Vannucchi AM, Antonioli E, Gisslinger H, Buxhofer-Ausch V, Gangat N, Rambaldi A, Tefferi A, Barbui T. Incidence and risk factors for bleeding in 1104 patients with essential thrombocythemia or prefibrotic myelofibrosis diagnosed according to the 2008 WHO criteria. *Leukemia*. 2012;26(4):716-19

[29] Fukuno K, Tsurumi H, Yoshikawa T, Yamada T, Oyama M, Moriwaki H. A variant form of acute promyelocytic leukemia with marked myelofibrosis. *Int J Hematol*. 2001;74(3):322-26

[30] Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, Van Dyke D, Hanson C, Wu W, Pardanani A, Cervantes F, Passamonti F, Tefferi A. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol*. 2011;29(4):392-7

[31] Gozdzik J, Gil L, Hansz J. Refractory anaemia with blasts excess and myelofibrosis successfully treated with high-dose chemotherapy and transplantation of autologous peripheral blood hematopoietic stem cells - Case presentation. *Acta Haematol Pol*. 2001;32 (1):109-114

[32] In der Literatur ist über das Dosierschema und die Dosierung von Colchicin bei Myelofibrose keine Information verfügbar. Daher wurde vereinfachend angenommen, dass über 30 Tage die DDD von 1mg gegeben wurde [9].

[33] Jabbour E, Thomas D, Kantarjian H, Zhou L, Pierce S, Cortes J, Verstovsek S. Comparison of thalidomide and lenalidomide as therapy for myelofibrosis. *Blood*. 2011;118(4):899-902

[34] Manoharan A, Pitney WR. Chemotherapy resolves symptoms and reverses marrow fibrosis in myelofibrosis. *Scand J Haematol*. 1984;33(5):453-59

[35] Marchetti M, Barosi G, Balestri F, Viarengo G, Gentili S, Barulli S, Demory JL, Ilariucci F, Volpe A, Bordessoule D, Grossi A, Le Bousse-Kerdiles MC, Caenazzo A, Pecci A, Falcone A, Broccia G, Bendotti C, Bauduer F, Buccisano F, Dupriez B. Low-dose thalidomide ameliorates cytopenias and splenomegaly in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a phase II trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(3):424-31

[36] Marktforschungsstudie durchgeführt von der Fa. Psyma GmbH, 90607 Rückersdorf im Zeitraum 27.02.12 – 19.03.12: persönliche Interviews mit 50 Onkologen / Hämatologen in Deutschland (29 niedergelassene Ärzte und 21 Klinikärzte) in Deutschland.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

[37] Mascarenhas J, Navada S, Malone A, Rodriguez A, Najfeld V, Hoffman R. Therapeutic options for patients with myelofibrosis in blast phase. *Leuk Res.* 2010;34(9):1246-49

[38] Matsukawa Y. Treatment of idiopathic myelofibrosis. *Ann Hematol.* 2000;79(11):646-47

[39] Mesa RA, Steensma DP, Pardanani A, Li CY, Elliott M, Kaufmann SH, Wiseman G, Gray LA, Schroeder G, Reeder T, Zeldis JB, Tefferi A. A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood.* 2003;101(7):2534-41

[40] Mesa RA, Li CY, Ketterling RP, Schroeder GS, Knudson RA, Tefferi A. Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases. *Blood.* 2005;105(3):973-7

[41] Mesa RA. How I treat symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis. *Blood.* 2009;113(22):5394-400

[42] Mesa RA, Yao X, Cripe LD, Li CY, Litzow M, Paietta E, Rowe JM, Tefferi A, Tallman MS. Lenalidomide and prednisone for myelofibrosis: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) phase 2 trial E4903. *Blood.* 2010;116(22):4436-8

[43] Online Ausgabe der Lauertaxe, Stand 28.05.2012: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>
Die Ergebnisdateien der Abfrage sind im Modul 5 abgelegt.

[44] Patnaik MM, Caramazza D, Gangat N, Hanson CA, Pardanani A, Tefferi A. Age and platelet count are IPSS-independent prognostic factors in young patients with primary myelofibrosis and complement IPSS in predicting very long or very short survival. *Eur J Haematol.* 2010;84(2):105-108

[45] Pschyrembel Klinisches Wörterbuch, 263. Auflage, S. 505: durchschnittliche Körperoberfläche: 1,8796 m²

[46] Quintas-Cardama A, Kantarjian HM, Manshouri T, Thomas D, Cortes J, Ravandi F, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Bueso-Ramos C, Verstovsek S. Lenalidomide plus prednisone results in durable clinical, histopathologic, and molecular responses in patients with myelofibrosis. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4760-6

[47] Schlenk RF, Reiter A, Jost E, Hochhaus A, Grimminger W, Gattermann N, Waller C, Schafhausen P, Blau I, Werner M, Kreipe H, Mahler C, Mack S, Schauer S, Stegelmann F, Dohner H, Grieshammer M, Dohner K. Pomalidomide in Myelofibrosis with Cytopenia: First results of the MPNSG 01-09 study (ClinicalTrials.gov No. NCT00669578). *Onkologie. Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hamatologie und Onkologie 2011.* 2011;34(Suppl 6):205

[48] Silver RT, Vandris K, Goldman JJ. Recombinant interferon-alpha may retard progression of early primary myelofibrosis: A preliminary report. *Blood.* 2011;117(24):6669-72

[49] Statistisches Bundesamt, durchschnittliches Körpergewicht der Bevölkerung in Deutschland: 75,6Kg; durchschnittliche Körpergröße: 1,72m. Website: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html?nn=50798> , Stand: 22.05.12

[50] Stolzel F, Babatz J, Thiede C, Siegert G, Illmer T, Ehninger G, Schaich M. Cyclic severe elevated procalcitonin serum levels in a patient with post polycythemic myelofibrosis carrying a V617F-JAK2 mutation. *Ann Hematol.* 2008;87(12):1021-22

[51] Tefferi A, Cortes J, Verstovsek S, Mesa RA, Thomas D, Lasho TL, Hogan WJ, Litzow MR, Allred JB, Jones D, Byrne C, Zeldis JB, Ketterling RP, McClure RF, Giles F, Kantarjian HM. Lenalidomide therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood.* 2006;108(4):1158-64

[52] Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2011;86(12):1017-26

[53] Tefferi A. How I treat myelofibrosis. *Blood.* 2011;117(13):3494-504

[54] Vaidya R, Siragusa S, Huang J, Schwager SM, Hanson CA, Hussein K, Pardanani A, Tefferi A. Mature survival data for 176 patients younger than 60 years with primary myelofibrosis diagnosed between 1976 and 2005: evidence for survival gains in recent years. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(12):1114-9

[55] Yoon SY, Li CY, Mesa RA, Tefferi A. Bone marrow effects of anagrelide therapy in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol.* 1999;106(3):682-8

[56] Zhang SJ, Li JY, Zhang JF, Finn J, Lu H, Xu W, Qian SX, Wu HX. The decrease of JAK2 V617F allele burden in leukemia transformation of an elderly patient with myelofibrosis. *Leuk Res.* 2009;33(8):e116-e118

[57] Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Anhang I der positiven Opinion zu Jakavi, April 2012

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung
Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine Behandlung mit JAKAVI sollte nur durch einen Arzt, der Erfahrung mit der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs hat, eingeleitet werden. Vor Beginn der Therapie mit Jakavi muss ein großes Blutbild, einschließlich eines Differentialblutbildes der weißen Blutkörperchen, durchgeführt werden. Ein großes Blutbild, einschließlich eines Differentialblutbildes der weißen Blutkörperchen, sollte alle 2-4 Wochen durchgeführt werden bis die Doseinstellung beendet ist, und anschließend jeweils dann, wenn klinisch erforderlich.

Wenn JAKAVI zusammen mit starken CYP3A4-Hemmern oder dualen Inhibitoren von CYP2C9- und CYP3A4-Enzymen (z. B. Fluconazol) gegeben wird, sollte die Einzeldosis von JAKAVI, die zweimal täglich gegeben wird, um etwa 50% verringert werden. Während der Behandlung mit starken CYP3A4-Hemmern oder dualen Inhibitoren von CYP2C9- und CYP3A4-Enzymen wird eine häufigere Überwachung (z. B. zweimal wöchentlich) der hämatologischen Parameter sowie der klinischen Anzeichen und Symptome von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die mit Jakavi im Zusammenhang stehen, empfohlen.

Bei Patienten mit leichter oder moderater Nierenfunktionsstörung ist keine spezifische Dosisanpassung notwendig. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance weniger als 30 ml/min) sollte die auf der Thrombozytenzahl basierende empfohlene Anfangsdosis, die zweimal täglich gegeben wird, um etwa 50% verringert werden. Patienten sollten während der Behandlung mit JAKAVI in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit sorgfältig überwacht werden.

Bei Patienten mit jeglicher Leberfunktionsstörung sollte die auf der Thrombozytenzahl basierende empfohlene Anfangsdosis, die zweimal täglich gegeben wird, um etwa 50% verringert werden. Nachfolgende Dosen sollten anhand einer sorgfältigen Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit angepasst werden. Bei Patienten, bei denen eine Leberfunktionsstörung festgestellt wird, während sie JAKAVI erhalten, sollte wenigstens alle ein bis zwei Wochen innerhalb der ersten 6 Behandlungswochen nach Beginn der Therapie mit JAKAVI und nach Stabilisierung der Leberfunktion und der Blutwerte, wie klinisch angezeigt, ein großes Blutbild, einschließlich eines Differentialblutbildes der weißen Blutkörperchen, gemacht werden. Die JAKAVI-Dosis kann angepasst werden, um das Risiko einer Zytopenie zu verringern.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von JAKAVI bei Kindern im Alter von bis zu 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

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

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung
Für Patienten, die eine gewisse Verbesserung der klinischen Symptomatik zeigen, wird empfohlen, die Therapie mit Ruxolitinib zu beenden, wenn sie eine Vergrößerung der Milzlänge von 40% im Vergleich zur Ausgangsgröße (entspricht ungefähr einer 25%igen Zunahme des Milzvolumens) erleiden und nicht länger eine spürbare Verbesserung der krankheitsbedingten Symptome festzustellen ist.

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von JAKAVI bei Schwangeren vor. Als Vorsichtsmaßnahme ist die Anwendung von JAKAVI während der Schwangerschaft kontraindiziert. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit JAKAVI eine effektive Methode der Empfängnisverhütung anwenden. Falls eine Schwangerschaft während der Behandlung mit JAKAVI auftritt, muss eine individuelle Risiko-Nutzen-Bewertung vorgenommen werden und eine sorgfältige Beratung hinsichtlich des potenziellen Risikos für das ungeborene Kind erfolgen. JAKAVI darf nicht während der Stillzeit angewendet werden und deswegen sollte das Stillen mit Behandlungsbeginn beendet werden. Es liegen keine Informationen hinsichtlich der Wirkung von Ruxolitinib auf die Fertilität beim Menschen vor.

Es ist kein Antidot zur Behandlung einer Überdosierung mit JAKAVI bekannt. Einzeldosen von bis zu 200 mg wurden bei vertretbarer akuter Verträglichkeit verabreicht. Bei wiederholter Gabe von höheren als den empfohlenen Dosen kommt es zu verstärkter Myelosuppression einschließlich Leukopenie, Anämie und Thrombozytopenie. Es sollte eine geeignete unterstützende Behandlung durchgeführt werden. Es ist nicht zu erwarten, dass eine Hämodialyse die Elimination von Ruxolitinib erhöht.

Eine Thrombozytopenie ist im Allgemeinen reversibel und wird generell durch eine Reduzierung der Dosis oder ein vorübergehendes Absetzen von JAKAVI gehandhabt. Allerdings können Thrombozytentransfusionen, falls klinisch angezeigt, erforderlich sein. Patienten, die eine Anämie entwickeln, benötigen gegebenenfalls Bluttransfusionen. Bei Patienten, die eine Anämie entwickeln, kann auch eine Dosisanpassung in Erwägung gezogen werden. Für Patienten mit einem Hämoglobin-Ausgangswert unter 10,0 g/dl wird eine häufigere Überwachung der hämatologischen Parameter und der klinischen Anzeichen und Symptome von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die mit JAKAVI in Zusammenhang stehen, empfohlen.

Patienten sollten hinsichtlich des Risikos der Entwicklung schwerwiegender bakterieller, mykobakterieller, fungaler und viraler Infektionen untersucht werden. Mit einer JAKAVI-Therapie sollte erst nach dem Abklingen aktiver schwerwiegender Infektionen begonnen werden. Ärzte sollten Patienten, die JAKAVI erhalten, sorgfältig auf Anzeichen oder Symptome von Infektionen beobachten und unverzüglich entsprechende Behandlungsmaßnahmen einleiten. Ärzte sollten Patienten über frühe Anzeichen und Symptome einer Herpes-zoster-Infektion aufklären und ihnen anraten, sich umgehend behandeln zu lassen.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte die Anfangsdosis von JAKAVI verringert werden. Bei Dialyse-Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium sollte die Anfangsdosis von der Thrombozytenzahl abhängig gemacht werden. Folgende Dosen (Einmalgabe) sollten an den Dialysetagen nach jeder Dialysesitzung gegeben werden. Weitere Dosisanpassungen sollten unter sorgfältiger Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit erfolgen. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung sollte die Anfangsdosis von JAKAVI um

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung etwa 50% verringert werden. Weitere Dosisanpassungen sollten von der Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels abhängig gemacht werden.

Wenn JAKAVI zusammen mit starken CYP3A4-Hemmern oder dualen Inhibitoren von CYP3A4- und CYP2C9-Enzymen (z. B. Fluconazol) gegeben wird, sollte die Einzeldosis von Jakavi, die zweimal täglich gegeben wird, um etwa 50% verringert werden. Die gleichzeitige Anwendung von JAKAVI mit zytoreduktiven Therapien oder hämatopoetischen Wachstumsfaktoren wurde nicht untersucht. Die Sicherheit und Wirksamkeit dieser gleichzeitigen Anwendungen sind nicht bekannt.

Nach Unterbrechung oder Absetzen der Behandlung mit JAKAVI kann es etwa innerhalb einer Woche zu einem erneuten Auftreten von Symptomen der Myelofibrose kommen. Es existieren Fallberichte von Patienten, die, besonders bei Anwesenheit einer akuten interkurrenten Erkrankung, bei Abbruch der Behandlung mit JAKAVI schwerere Ereignisse erlitten. Bisher ist nicht bekannt, ob das abrupte Absetzen von JAKAVI zu diesen Ereignissen beigetragen hat. Falls kein sofortiges Absetzen notwendig ist, sollte ein stufenweises Ausschleichen der JAKAVI-Dosis in Betracht gezogen werden, auch wenn der Nutzen des Ausschleichens nicht bewiesen ist.

JAKAVI enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Ruxolitinib wird durch Metabolisierung über CYP3A4 und CYP2C9 eliminiert. Folglich können Arzneimittel, die diese Enzyme hemmen, zu einem Anstieg der Exposition mit Ruxolitinib führen.

Weitere detaillierte Informationen sind bitte der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation [1] zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Ruxolitinib (JAKAVI®) unbedingt zu beachten. Die Fachinformation ist Modul 5 beigelegt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Da für alle Patienten, welche indikationsgemäß mit Ruxolitinib behandelt werden, ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung
 Der European Public Assessment Report (EPAR) wird erst nach Erhalt der Zulassung verfügbar sein. Daher wird auf Basis der NOVARTIS zur Verfügung stehenden vorläufigen Unterlagen zur Zulassung, davon ausgegangen, dass keine Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels bestehen werden [5].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Da für alle Patienten, welche indikationsgemäß mit Ruxolitinib behandelt werden, ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der European Public Assessment Report (EPAR) wird erst nach Erhalt der Zulassung verfügbar sein. Daher werden auf Basis der NOVARTIS zur Verfügung stehenden vorläufigen Unterlagen [5] die nachfolgenden Angaben gemacht.

Tabelle 3.4.3.1 Übersicht über Maßnahmen für alle Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Maßnahmen	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Myelosuppression	Routine Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR. Zusätzliche Maßnahmen: CINC424AIC01T Sicherheit und Verträglichkeit werden in einer nicht-interventionellen „Ruxolitinib in Myelofibrose“ Langzeitsicherheitsstudie untersucht. CINC424A2201 Studie zur Untersuchung der Sicherheit von Ruxolitinib bei Myelofibrose Patienten mit einer Ausgangsthrombozytenzahl von weniger als 100 000/mm ³	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung): Anweisungen zur Überwachung der Laborwerte, zu Startdosis und Dosisanpassungen. Abschnitt 4.4: Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen zur Überwachung der Laborwerte, zur Dosisreduktion und zum Abbruch der Therapie, sowie Beschreibung der Risikofaktoren und der Art des Risikos. Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen): Die Nebenwirkungen Anämie,

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

	<p>Extensionsphase der Studie INCB 18424-351 Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose Patienten</p> <p>Extensionsphase der Studie CINC424A2352 Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei Myelofibrose Patienten</p>	<p>Thrombozytopenie und Neutropenie werden als sehr häufig aufgeführt und beschrieben.</p> <p>Abschnitt 4.9 (Überdosierung): Beschreibung der Art des Risikos und Beschreibung unterstützender Therapien.</p>
<p>Infektionen (einschließlich Tuberkulose, Harnwegsinfekt und Herpes Zoster)</p>	<p>Routine Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen: CINC424AIC01T Sicherheit und Verträglichkeit werden in einer nicht-interventionellen „Ruxolitinib in Myelofibrose“ Langzeitsicherheitsstudie untersucht.</p> <p>CINC424A2201 Studie zur Untersuchung der Sicherheit von Ruxolitinib bei Myelofibrose Patienten mit einer Ausgangsthrombozytenzahl von weniger als 100 000/mm³</p> <p>Extensionsphase der Studie INCB 18424-351 Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose Patienten</p> <p>Extensionsphase der Studie CINC424A2352 Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei Myelofibrose Patienten</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): Vorsichtsmaßnahmen zur Überwachung und zur Therapie, sowie Beschreibung der Risikofaktoren und der Natur des Risikos.</p> <p>Abschnitt 4.8: Die Nebenwirkungen Harnwegsinfekt (sehr häufig), Herpes (häufig) und Tuberkulose (Häufigkeit unter 1,0 %) werden beschrieben.</p>

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

<p>Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion</p>	<p>Routine Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen: CINC424A2201 Studie zur Untersuchung der Sicherheit von Ruxolitinib bei Myelofibrose Patienten mit einer Ausgangsthrombozytenzahl von weniger als 100 000/mm³</p> <p>Extensionsphase der Studie INCB 18424-351 Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose Patienten</p> <p>Extensionsphase der Studie CINC424A2352 Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei Myelofibrose Patienten</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung): Anweisungen zur Überwachung der Laborwerte, zu Startdosis und Dosisanpassungen.</p> <p>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): Anweisungen zur Überwachung der Laborwerte und zu Dosisanpassungen.</p>
<p>Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Niereninsuffizienz oder dialysepflichtigem Nierenversagen im Endstadium</p>	<p>Routine Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen: CINC424A2201 Studie zur Untersuchung der Sicherheit von Ruxolitinib bei Myelofibrose Patienten mit einer Ausgangsthrombozytenzahl von weniger als 100 000/mm³</p> <p>Extensionsphase der Studie INCB 18424-351 Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose Patienten</p> <p>Extensionsphase der Studie CINC424A2352 Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei Myelofibrose Patienten</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung): Anweisungen zur Überwachung der Laborwerte, zu Startdosis und Dosisanpassungen.</p> <p>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): Anweisungen zur Überwachung der Laborwerte und zu Dosisanpassungen.</p>
<p>Erhöhungen der Transaminasen</p>	<p>Routine Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen):</p>

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

	<p>Zusätzliche Maßnahmen: CINC424A2201 Studie zur Untersuchung der Sicherheit von Ruxolitinib bei Myelofibrose Patienten mit einer Ausgangsthrombozytenzahl von weniger als 100 000/mm³</p> <p>Extensionsphase der Studie INCB 18424-351 Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose Patienten</p> <p>Extensionsphase der Studie CINC424A2352 Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei Myelofibrose Patienten</p>	<p>Die Nebenwirkung Alaninaminotransferase erhöht ist als sehr häufig aufgeführt.</p>
<p>Blutungen (Hämorrhagien)</p>	<p>Routine Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen: CINC424AIC01T Sicherheit und Verträglichkeit werden in einer nicht-interventionellen „Ruxolitinib in Myelofibrose“ Langzeitsicherheitsstudie untersucht.</p> <p>CINC424A2201 Studie zur Untersuchung der Sicherheit von Ruxolitinib bei Myelofibrose Patienten mit einer Ausgangsthrombozytenzahl von weniger als 100 000/mm³</p> <p>Extensionsphase der Studie INCB 18424-351 Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose Patienten</p> <p>Extensionsphase der Studie CINC424A2352 Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei Myelofibrose Patienten</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen): Die Nebenwirkungen Blutungsereignisse, Prellungen, intrakranielle Blutung, gastrointestinale Blutung und andere Blutungsereignisse werden aufgeführt und mit den entsprechenden Häufigkeiten beschrieben.</p>
<p>Bedeutende mögliche Risiken</p>		
<p>Unerwünschte Ereignisse nach</p>	<p>Routine Pharmakovigilanz-Maß-</p>	<p>Zusammenfassung der Merk-</p>

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

<p>Absetzen von Ruxolitinib (mit Rückkehr der Myelofibrose Symptomatik)</p>	<p>nahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen: CINC424AIC01T Sicherheit und Verträglichkeit werden in einer nicht-interventionellen „Ruxolitinib in Myelofibrose“ Langzeitsicherheitsstudie untersucht.</p> <p>CINC424A2201 Studie zur Untersuchung der Sicherheit von Ruxolitinib bei Myelofibrose Patienten mit einer Ausgangsthrombozytenzahl von weniger als 100 000/mm³</p> <p>Extensionsphase der Studie INCB 18424-351 Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose Patienten</p> <p>Extensionsphase der Studie CINC424A2352 Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei Myelofibrose Patienten</p>	<p>male des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): Entzugserscheinungen Graduelles Ausschleichen der Ruxolitinib Dosis sollte in Betracht gezogen werden. Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen): Das Wiederauftreten der Myelofibrose Symptome wird beschrieben.</p>
<p>Erhöhter systolischer Blutdruck</p>	<p>Routine Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen: Extensionsphase der Studie INCB 18424-351 Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose Patienten</p> <p>Extensionsphase der Studie CINC424A2352 Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei Myelofibrose Patienten</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen): Die Nebenwirkung erhöhter systolischer Blutdruck wird beschrieben.</p>
<p>Entwicklungstoxizitäten</p>	<p>Routine Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen:</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.1 (Anwendungsgebiete) Abschnitt 4.2 (Dosierung und</p>

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

	<p>CINC424AIC01T Zusätzliche Daten zum Ausgang von Schwangerschaften werden in der nicht-interventionellen „Ruxolitinib in Myelofibrose“ Langzeitsicherheitsstudie gesammelt.</p>	<p>Art der Anwendung) Abschnitt 4.3 (Gegenanzeigen): Schwangerschaft und Stillzeit. Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit): Es liegen keine Daten zur Anwendung von Ruxolitinib bei schwangeren Frauen vor.</p>
<p>Wichtige identifizierte Wechselwirkungen</p>		
<p>Überexposition bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4 Inhibitoren oder Fluconazol</p>	<p>Routine Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen: CINC424A2201 Studie zur Untersuchung der Sicherheit von Ruxolitinib bei Myelofibrose Patienten mit einer Ausgangsthrombozytenzahl von weniger als 100 000/mm³ Extensionsphase der Studie INCB 18424-351 Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose Patienten Extensionsphase der Studie CINC424A2352 Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei Myelofibrose Patienten</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung): Startdosis und häufige Überwachung der hämatologischen Parameter. Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): Anweisungen zur Überwachung der Laborwerte, zu Startdosis und Dosisanpassungen. Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen): Wechselwirkungen, die zu Dosisverminderungen führen.</p>
<p>Anwendung mit CYP3A4 Induktoren wie Rifampicin</p>	<p>Routine Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen: CINC424A2201 Studie zur Untersuchung der Sicherheit von Ruxolitinib bei Myelofibrose Patienten mit einer Ausgangsthrombozytenzahl von weniger als 100 000/mm³ Extensionsphase der Studie INCB 18424-351 Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose Patienten Extensionsphase der Studie</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen): Informationen zu Wechselwirkungen und Anweisungen zur Überwachung der Laborwerte und zu Dosismodifikationen.</p>

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

	CINC424A2352 Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei Myelofibrose Patienten	
Wichtige mögliche Wechselwirkungen		
Pharmakodynamische Wechselwirkungen zwischen Ruxolitinib und hämatopoetischen Wachstumsfaktoren	Routine Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR. Zusätzliche Maßnahmen: CINC424AIC01T Sicherheit und Verträglichkeit werden in einer nicht-interventionellen „Ruxolitinib in Myelofibrose“ Langzeitsicherheitsstudie untersucht.	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen): Die gleichzeitige Anwendung von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und Jakavi wurde nicht untersucht.
Anwendung mit oral verabreichten CYP3A4 Substraten	Routine Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR. Zusätzliche Maßnahmen: CINC424A2103 Interaktionsstudie mit Midazolam	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen)
Wichtige fehlende Informationen		
Sicherheit bei Myelofibrose Patienten mit einer Ausgangsthrombozytenzahl unter 100 000/mm ³	Routine Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR. Zusätzliche Maßnahmen: CINC424A2201 Studie zur Untersuchung der Sicherheit von Ruxolitinib bei Myelofibrose Patienten mit einer Ausgangsthrombozytenzahl von weniger als 100 000/mm ³	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung): Anweisungen zur Überwachung der Laborwerte, zu Startdosis und Dosisanpassungen. Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): Die Behandlung sollte bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl von weniger als 50 000/mm ³ abgesetzt werden.
Sicherheit bei Myelofibrose Patienten mit einer Neutrophilenzahl von weniger als 500/µL	Routine Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung): Anweisungen zur Überwachung der Laborwerte, zu Startdosis und Dosisanpassungen. Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaß-

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

		<p>Maßnahmen für die Anwendung: Die Behandlung sollte bei Patienten mit einer Neutrophilenzahl von weniger als 500/mm³ abgesetzt werden.</p>
Sicherheit bei nicht-Kaukasiern	Routine Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.	Die derzeit vorliegenden Daten ergeben keine Notwendigkeit für zusätzliche risikominimierende Maßnahmen.
Sicherheit bei pädiatrischen Patienten	<p>Routine Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen: Ruxolitinib Anwendungsstudie wird Informationen über das mögliche Ausmaß der off-label Anwendung bei Kindern liefern.</p>	<p>Im Hinblick auf den Wirkungsmechanismus von Ruxolitinib ist es möglich, dass es off-label bei Kindern angewendet wird.</p> <p>Verordnern wird durch die derzeitige Kennzeichnung von der Verschreibung bei Kindern abgeraten: Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) Abschnitt 4.3 (Gegenanzeigen) Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit)</p>
Risiken bei Gebrauch außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets	<p>Routine Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen: Ruxolitinib Anwendungsstudie</p>	<p>Verordnern wird durch die derzeitige Kennzeichnung von der Verschreibung außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets abgeraten: Abschnitt 4.1 (Anwendungsgebiete)</p>
Langzeitsicherheitsdaten, einschließlich sekundärer Malignitäten	<p>Routine Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen: CINC424AIC01T Langzeitsicherheit und -verträglichkeit werden in einer nicht-interventionellen „Ruxolitinib in Myelofibrose“ Langzeitsicherheitsstudie untersucht. Extensionsphase der Studie INCB 18424-351 Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose Patienten Extensionsphase der Studie CINC424A2352 Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei</p>	<p>Das Sicherheitsprofil von Ruxolitinib ist in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beschrieben.</p> <p>Die derzeit vorliegenden Daten ergeben keine Notwendigkeit für zusätzliche risikominimierende Maßnahmen.</p>

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

	Myelofibrose Patienten	
Sicherheit bei Patienten mit Erkrankungen, deren Schweregrad von dem in klinischen Studien untersuchten abweicht	Routine Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.1 (Anwendungsgebiete)
Sicherheit bei älteren Patienten über 75 Jahren	Routine Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR. Zusätzliche Maßnahmen: CINC424AIC01T Nicht-interventionelle „Ruxolitinib in Myelofibrose“ Langzeitsicherheitsstudie Extensionsphase der Studie INCB 18424-351 Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose Patienten Extensionsphase der Studie CINC424A2352 Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei Myelofibrose Patienten	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung): Informationen zur Dosierung bei älteren Patienten sind angeführt. Die derzeit vorliegenden Daten ergeben keine Notwendigkeit für zusätzliche risikominimierende Maßnahmen.
Sicherheit in Sub-Populationen mit genetischen Polymorphismen	Routine Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.	Die derzeit vorliegenden Daten ergeben keine Notwendigkeit für zusätzliche risikominimierende Maßnahmen.
Effekt auf Knochenmarksfibrose	Routine Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR. Zusätzliche Maßnahmen: CINC424AIC01T Nicht-interventionelle „Ruxolitinib in Myelofibrose“ Langzeitsicherheitsstudie Extensionsphase der Studie INCB 18424-351 Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose Patienten Extensionsphase der Studie CINC424A2352 Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei	Die derzeit vorliegenden Daten ergeben keine Notwendigkeit für zusätzliche risikominimierende Maßnahmen.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

	Myelofibrose Patienten	
Wechselwirkungen mit oralen Kontrazeptiva	Routine Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR. Zusätzliche Maßnahmen: CINC424A2102 Arzneimittelinteraktionsstudie mit oralen Kontrazeptiva	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen)

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Da für alle Patienten, welche indikationsgemäß mit Ruxolitinib behandelt werden, ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bezüglich Therapiedauer:

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

Auf dieser Grundlage sollte die Therapie solange fortgeführt werden, solange der behandelnde Arzt nicht aus medizinischen Gründen oder aufgrund inadäquaten Ansprechens einen Therapieabbruch erwägt und der Patient Nutzen aus der Therapie zieht.

Medizinische Gründe für einen Therapieabbruch können hämatologische Toxizitäten sein: Die Thrombozytenzahl kann nicht über oder gleich $50.000/\text{mm}^3$, die absolute Neutrophilenzahl kann nicht über oder gleich $<500/\text{mm}^3$ oder der Hämoglobinwert kann ohne Transfusionen nicht über oder gleich 6.5g/dL gehalten werden (Vorgehen in klinischen Prüfungen [3,4]) oder nicht hämatologische Toxizitäten.

Medizinische Gründe für eine Therapieunterbrechung bzw. –Abbruch könnten sein: Thrombozytenzahl fällt $<50.000/\text{mm}^3$ oder absoluter Neutrophilenzahl fällt $<500/\text{mm}^3$ oder nicht hämatologische Toxizitäten (Vorgehen in klinischen Prüfungen)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung
 Medizinische Gründe für eine Dosisanpassung kann der Abfall der Thrombozytenzahl nach Beginn der Therapie mit einer bestimmten Startdosis sein. Eine Dosisanpassung anhand der Thrombozytenzahl kann gemäß Tabelle 3.4.4.1 erfolgen:

Tabelle 3.4.4.1 Modifiziert nach Quelle: Studienprotokoll COMFORT II (CINC424A2352); Version 05 [4]

Thrombozytenzahl zum Zeitpunkt des Abfalls (in Tausend)	Dosis zur Zeit des Thrombozytenabfalls				
	25 mg zweimal täglich	20 mg zweimal täglich	15 mg zweimal täglich	10 mg zweimal täglich	5 mg zweimal täglich
einzusetzende Dosis					
$\geq 125/ \text{mm}^3$	keine Dosisreduktion erforderlich				
100 bis $< 125/ \text{mm}^3$	20 mg zweimal täglich	20 mg zweimal täglich	15 mg zweimal täglich	10 mg zweimal täglich	5 mg zweimal täglich
75 bis $< 100/ \text{mm}^3$	10 mg zweimal täglich	10 mg zweimal täglich	10 mg zweimal täglich	10 mg zweimal täglich	5 mg zweimal täglich
50 bis $< 75/ \text{mm}^3$	5 mg zweimal täglich	5 mg zweimal täglich	5 mg zweimal täglich	5 mg zweimal täglich	5 mg zweimal täglich
$< 50/ \text{mm}^3$	Therapieunterbrechung				

Ein Wiederbeginn der Therapie nach Dosisunterbrechung bzw. eine Dosissteigerung nach einer Dosisreduktion kann gemäß Tabelle 3.4.4.2 erfolgen (Vorgehen in klinischen Prüfungen):

Tabelle 3.4.4.2 Modifiziert nach Quelle: Studienprotokoll COMFORT II (CINC424A2352); Version 05 [4]

Derzeitiger Thrombozytenwert (in Tausend)	Guidelines zum Wiederbeginn der Therapie oder Dosiserhöhung
$< 50/ \text{mm}^3$	beibehalten
50 bis $< 75/ \text{mm}^3$	5 mg zweimal täglich für mind. 2 Wochen; bei stabilem Wert Dosiserhöhung auf 10 mg zweimal täglich möglich
75 bis $< 100/ \text{mm}^3$	10 mg zweimal täglich für mind. 2 Wochen; bei stabilem Wert Dosiserhöhung auf 15 mg zweimal täglich möglich
100 bis $< 125/ \text{mm}^3$	15 mg zweimal täglich
$\geq 125/ \text{mm}^3$	20 mg zweimal täglich
Derzeitiger absoluter Neutrophilenwert	Guidelines zum Wiederbeginn der Therapie oder Dosiserhöhung
$< 500/ \text{mm}^3$	beibehalten
500 bis $< 750/ \text{mm}^3$	5 mg zweimal täglich für mind. 2 Wochen; bei stabilem Wert Dosiserhöhung auf 10 mg zweimal täglich möglich
750 bis $< 1000/ \text{mm}^3$	10 mg zweimal täglich für mind. 2 Wochen; bei stabilem Wert Dosiserhöhung auf 15 mg zweimal täglich möglich
1000 bis $< 1500/ \text{mm}^3$	15 mg zweimal täglich für mind. 2 Wochen; bei stabilem Wert Dosiserhöhung auf 20 mg zweimal täglich möglich
$\geq 1500/ \text{mm}^3$	20 mg zweimal täglich

Um ausreichend Informationen für eine Entscheidung hinsichtlich einer Dosisanpassung zu bekommen, kann für Patienten mit einer Thrombozytenzahl $< 100000/ \text{mm}^3$ bzw. einer absoluten Neutrophilenzahl $< 1000/ \text{mm}^3$ eine wöchentliche bzw. für Patienten mit einer Thrombozytenzahl $< 50000/ \text{mm}^3$ bzw. einer absoluten Neutrophilenzahl $< 500/ \mu\text{l}$ eine zweimal wöchentliche Untersuchung der Blutparameter empfehlenswert sein.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung
Eine Dosissteigerung sollte nicht innerhalb der ersten 4 Wochen der Behandlung stattfinden und sich danach an den Thrombozyten- und absoluten Neutrophilenzahlen orientieren.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Da für alle Patienten, welche indikationsgemäß mit Ruxolitinib behandelt werden, ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für den Abschnitt 3.4. wurden als Quellen die Fachinformation [1], der Anhang I der „positive Opinion“ [2], der „European Public Assessment Report“ (EPAR) [5] und die beiden Studienprotokolle der COMFORT I und II herangezogen [3,4].

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

[1] Fachinformation JAKAVI[®], Stand: August 2012

[2] Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Anhang I der positiven Opinion zu JAKAVI, April 2012

[3] **CSR INCB 18424-351**. Sandor V RUXOLITINIB INCB 18424-351 A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Study of the JAK Inhibitor INCB018424 Tablets Administered Orally to Subjects With Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Polycythemia Vera-Myelofibrosis (PPV-MF), Or Post-Essential Thrombocythemia-Myelofibrosis (PET-MF) 27. April 2011, Novartis, Interne Daten

[4] **CSR CINC424A2352**: Waltzman R, Mc Quitty M, Hours-Zesiger P et al., INC424 (ruxolitinib) CINC424A2352 A randomized study of the JAK inhibitor INC424 tablets compared to best available therapy in subjects with primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia vera-myelofibrosis (PPV-MF) or post-essential thrombocythemia-myelofibrosis (PET-MF). 17. Oktober 2011, Novartis, Interne Daten

Dossier zur Nutzenbewertung – 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 Stand: 07.09.2012

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung
[5] Vorläufiger European Public Assessment Report (EPAR) zu JAKAVI® (Ruxolitinib), 2012