

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fedratinib (Inrebic®)

Celgene GmbH

Modul 3 A

Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden

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

Stand: 12.03.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	33
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	41
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	53
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	54
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	55
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	70
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	70
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	72
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	73
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	75
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	77
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	78
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	81
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	81
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	84
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	84
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	95
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	95
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	96
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	105
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	105
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	106
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	107
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	109

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: WHO-Diagnosekriterien der präfibrotischen PMF (Arber et al. 2016).....	20
Tabelle 3-2: WHO-Diagnosekriterien der fibrotischen PMF (Arber et al. 2016).....	21
Tabelle 3-3: Diagnosekriterien der Post-PV-MF (Barosi et al. 2008)	21
Tabelle 3-4: Diagnosekriterien der Post-ET-MF (Barosi et al. 2008).....	22
Tabelle 3-5: Angaben zur Inzidenz der Myelofibrose	35
Tabelle 3-6: Angaben zur Prävalenz der Myelofibrose	37
Tabelle 3-7: Geschlechterverteilung und medianes Erkrankungsalter für Myelofibrose, Vollpublikationen mit einem repräsentativen Patientenkollektiv von mindestens 100 Patienten (ohne klinische Studien).....	39
Tabelle 3-8: Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz der Myelofibrose für die Jahre 2021 – 2026.....	41
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	42
Tabelle 3-10: Anteil Patienten mit Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$	46
Tabelle 3-11: Studiendaten zu MF-Patienten, die eine Behandlung mit Ruxolitinib abgebrochen haben und noch am Leben sind.....	49
Tabelle 3-12: Berechnung der Zielpopulation von Fedratinib	52
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	53
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	71
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	72
Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	73
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	74
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	75
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	76
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	77
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	78
Tabelle 3-22: Dosisreduktionen bei hämatologischen und nicht-hämatologischen behandlungsbedingten Toxizitäten sowie zum Management einer Wernicke- Enzephalopathie	86

Tabelle 3-23: Routinemaßnahmen zur Risikominimierung. Quelle: RMP, Tabelle 26..... 96

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 107

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: <i>JAK2</i> -, <i>MPL</i> - oder <i>CALR</i> -Mutationen (orange) führen zu einer konstitutiven Aktivierung von <i>JAK2</i> und Dysregulation des <i>JAK-STAT</i> -Signalweges und tragen maßgeblich zur Pathogenese der MF bei. Schematische und vereinfachte Darstellung.	16
Abbildung 3-2: Krankheitsbedingte Symptome der Myelofibrose.	19
Abbildung 3-3: Untersuchungen zur Diagnostik der Myelofibrose.	22
Abbildung 3-4: Risikostratifizierung mittels IPSS und DIPSS.	23
Abbildung 3-5: Überlebensprognosen der IPSS- und DIPSS-Risikogruppen.	24
Abbildung 3-6: Therapiestruktur von PMF, Post-ET-MF oder Post-PV-MF.	27
Abbildung 3-7: Herleitung der Zielpopulation für Fedratinib.	44

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HT	5-Hydroxytryptamin
ALT	Alaninaminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
AST	Aspartataminotransferase
ASXL1	Additional sex combs-like 1
ATP	Adenosintriphosphat
AUC _{inf}	Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt Null bis unendlich
<i>BCR-ABL1</i>	Fusionsgen aus <i>BCR</i> (Breakpoint Cluster Region) und <i>ABL1</i> (Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1)
BCRP	Breast-Cancer-Resistance-Protein
BP-MF	Blastenphase-Myelofibrose
BSC	Best Supportive Care
BUN	Blut-Harnstoff-Stickstoff
CALR	Calreticulin
C-G	Cockcroft-Gault
CL _{cr}	Kreatininclearance
C _{max}	Höchstkonzentration
CML	Chronische myeloische Leukämie
CT	Computertomografie
CYP	Cytochrom P450
CYP2C19	Cytochrom P450 2C19
CYP2D6	Cytochrom P450 2D6
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
DIPSS	Dynamic International Prognostic Scoring System
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation

Abkürzung	Bedeutung
EG	Europäische Gemeinschaft
ELN	European LeukemiaNet
EPAR	European Public Assessment Report
ER	Endoplasmatisches Retikulum
ERNEST	European Registry for Myeloproliferative Neoplasms: towards a better understanding of Epidemiology, Survival and Treatment
ESMO	European Society for Medical Oncology
ET	Essentielle Thrombozythämie
EU	Europäische Union
EZH2	Enhancer-of-zeste-Homolog 2
F	Phenylalanin
FMO	Flavinhaltige Monooxygenase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIPSS	Genetically Inspired Prognostic Scoring System
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
Hb	Hämoglobin
HMRN	Haematological Malignancy Research Network
IDH1/IDH2	Isocitrat-Dehydrogenase 1 bzw. 2
INR	International Normalized Ratio
IPSS	International Prognostic Scoring System
IU	International Unit
IWG-MRT	International Working Group Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment
JAK	Janus-assoziierte Kinase
JAK2	Janus-assoziierte Kinase 2
JH1	JAK-Homologie-Domäne 1, katalytisch aktive Domäne von JAK2
JH2	JAK-Homologie-Domäne 2, inaktive Pseudokinase-Domäne von JAK2
L	Leucin
LDH	Lactatdehydrogenase
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen
MATE1	Multidrug-and-Toxin-Extrusion-Protein 1

Abkürzung	Bedeutung
MATE2-K	Multidrug-and-Toxin-Extrusion-Protein 2-K
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MF	Myelofibrose
MFSAF	Myelofibrosis Symptom Assessment Form
MIPSS70	Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients with Primary Myelofibrosis
<i>MPL</i>	Myeloproliferative-Leukämie-Virus-Onkogen (Gen, das für den Thrombopoetin-Rezeptor kodiert)
MPN	Myeloproliferative Neoplasien
MRT	Magnetresonanztomografie
MYSEC-PM	Myelofibrosis Secondary to PV and-ET Prognostic Model
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OATP1B1	Organo-Anion-Transporter 1B1 (Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1)
OATP1B3	Organo-Anion-Transporter 1B3 (Organic Anion Transporting Polypeptide 1B3)
OCT2	Organischer Kationentransporter 3 (Organic Cation Transporter 3)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
P	Phosphat
PBPK	Physiologiebasierte Pharmakokinetik
P-gp	P-Glykoprotein
PMF	Primäre Myelofibrose
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
PV	Polycythaemia Vera
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RMP	Risikomanagement-Plan
SAL	Studienallianz Leukämie
SF3B1	Spleißfaktor 3b, Untereinheit 1
SGB	Sozialgesetzbuch
SRSF2	Serin-und-Arginin-reicher Spleißfaktor 2
STAT	Signaltransduktor und Aktivator der Transkription
TET2	Ten-eleven translocation 2

Abkürzung	Bedeutung
TPO-R	Thrombopoetin-Rezeptor
TSS	Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score)
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
ULN	Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
V	Valin
W	Tryptophan
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
γ -GT	Gamma-Glutamyltransferase

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. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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.

Fedratinib ist zugelassen für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patienten mit primärer Myelofibrose (PMF), Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose (Post-PV-MF) oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose (Post-ET-

MF), die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden (Celgene Europe B.V. 2021).

Fedratinib ist als „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rats anerkannt (European Medicines Agency 2021). Damit gilt für Fedratinib als Orphan Drug gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V und der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA; Gemeinsamer Bundesausschuss 2020b) der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt; für Fedratinib ist daher keine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zu benennen.

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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Fedratinib ist als „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rats anerkannt. Damit gilt für Fedratinib als Orphan Drug der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt; für Fedratinib ist daher keine zVT zu benennen.

Es fanden zwei Beratungsgespräche mit dem G-BA zu Fedratinib statt, die jedoch hier aufgrund des Orphan-Drug-Status von Fedratinib nicht relevant sind:

- 28. August 2019, Vorgangsnummer: 2019-B-148 (Gemeinsamer Bundesausschuss 2019)
- 26. November 2020, Vorgangsnummer: 2020-B-288 (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020a)

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. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. 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.

Die Informationen in Abschnitt 3.1 stammen aus den Zulassungsunterlagen für Fedratinib und der Verfahrensordnung des G-BA. Das Anwendungsgebiet von Fedratinib wurde der Fachinformation von Fedratinib (Inrebic®) entnommen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Celgene Europe B.V. (2021). Fachinformation / Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Inrebic 100 mg Hartkapseln. Stand der Information: Februar 2021.
2. European Medicines Agency (2021). European Public Assessment Report Inrebic.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (2019). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Fedratinib: Beratungsanforderung 2019-B-148; 28.08.2019.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (2020a). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Fedratinib: Beratungsanforderung 2020-B-288; 26.11.2020.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (2020b). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert am 16. Juli 2020, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 15.12.2020 B2, in Kraft getreten am 16. Dezember 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2323/VerfO_2020-07-16_iK-2020-12-16.pdf [Zugriffsdatum: 13 Jan 2021].

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 (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Überblick

Die Myelofibrose ist eine seltene, heterogene sowie maligne hämatologische Erkrankung, die innerhalb weniger Jahre tödlich verlaufen kann (Cervantes et al. 2009; Tefferi et al. 2012). Die meisten Patienten befinden sich in einer palliativen Situation, in der bisher nur eine zugelassene medikamentöse Therapieoption zur Verfügung stand (Griesshammer et al. 2018). Der einzig potenziell kurative Therapieansatz, die allogene Stammzelltransplantation, kommt für den Großteil der Patienten (insbesondere ältere und komorbide Patienten) nicht infrage und ist mit einer nicht unerheblichen Morbidität und transplantationsassoziierten Mortalität belastet (Griesshammer et al. 2018). Das mediane Erkrankungsalter der Myelofibrose wird mit 61 bis 72 Jahren angegeben (Roaldsnes et al. 2017; Vannucchi et al. 2013; siehe Tabelle 3-7).

Die Myelofibrose gehört zu den myeloproliferativen Neoplasien (MPN). Sie kommt als primäre Myelofibrose (PMF) oder sekundär als Post-PV-MF oder Post-ET-MF vor (Griesshammer et al. 2018; Stahl und Zeidan 2017). Unterschiede in der Biologie von Post-PV-MF und Post-ET-MF im Vergleich zur PMF sind klinisch oft nicht evident. Entsprechend werden ähnliche Prognose-Scores verwendet und auch die Therapieempfehlungen sind für alle drei Formen (PMF, Post-PV-MF, Post-ET-MF) gleich (Griesshammer et al. 2018; Khan et al. 2017; Sangle et al. 2014).

Kennzeichnend für die Pathogenese der Myelofibrose sind genetische Aberrationen auf Ebene der hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen, die eine konstitutive Aktivierung des JAK-STAT-Signalweges hervorrufen (Kota et al. 2008). Dadurch kommt es zu einer abnormalen Proliferation der hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen, einer gesteigerten Freisetzung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren sowie einer Umstrukturierung des Knochenmarks (Harrison et al. 2020a; Tefferi 2016; Zahr et al. 2016). Diese Umstrukturierung ist geprägt von einer progredienten Fibrose, Osteosklerose, Angiogenese und chronischen Entzündung des Knochenmarks (Griesshammer et al. 2018). Es kommt zu einer zunehmend ineffizienten Hämatopoese sowie einer Verdrängung der Blutbildung in andere Organe (extramedulläre Hämatopoese), insbesondere die Milz, seltener auch die Leber (Griesshammer et al. 2018; Mughal et al. 2014; Tefferi 2016). Dadurch manifestieren sich zunehmend Zytopenien (Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytopenie) und es kommt zur Vergrößerung der Milz (Splénomegalie) und der Leber (Hepatomegalie) (Griesshammer et al. 2018). Das Milzvolumen

kann bei Myelofibrosepatienten (MF-Patienten) über zehnfach größer sein als im Normalfall (Harrison et al. 2013; Harrison et al. 2017b; Harrison et al. 2020b; Pardanani et al. 2015).

Klinisch ist die Myelofibrose für einen signifikanten Anteil der Patienten mit einer großen krankheitsbedingten Symptomlast verbunden (Griesshammer et al. 2018; Harrison et al. 2017a; Petruk und Mathias 2020). Hierzu zählen konstitutionelle Symptome (Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsverlust), Fatigue, abdominale Beschwerden (z.B. abdominale Schmerzen, frühzeitiges Sättigungs- und Völlegefühl) sowie weitere Symptome wie Pruritus, Appetitlosigkeit sowie Muskel- und Knochenschmerzen (Griesshammer et al. 2018; Harrison et al. 2017a; Mughal et al. 2014; Tefferi 2016). Die hohe Symptomlast ist für die Patienten in der Regel mit einer stark eingeschränkten Lebensqualität im Alltag verbunden (Harrison et al. 2017a; Petruk und Mathias 2020). Neben den physischen Symptomen trägt auch die hohe psychische Belastung, die sich als Angst und Depression äußern kann, zur Verringerung der Lebensqualität bei (Petruk und Mathias 2020). Die Symptome sollten daher strukturiert erfasst werden (Marchetti et al. 2017; McLornan und Harrison 2020), da sie alleine schon eine Therapie-Indikation darstellen können (Griesshammer et al. 2018).

Zudem können durch krankheitsbedingte Komplikationen (wie z.B. thromboembolische Komplikationen, Infektionen) schwerwiegende klinische Probleme hervorgerufen werden (Crodel et al. 2020; Griesshammer et al. 2018; Hultcrantz et al. 2015; Landt-blom et al. 2020). In 10 – 20 % der Patienten erfolgt eine Transformation der Myelofibrose in eine sekundäre akute myeloische Leukämie (AML), die mit einer stark reduzierten Lebenserwartung assoziiert ist (Iurlo et al. 2019). Die häufigsten Todesursachen der PMF stellen die Transformation in eine AML (20,1 %), kardiovaskuläre Erkrankungen (12,3 %) und Infektionen (10,4 %) dar (Griesshammer et al. 2018).

Molekulare Pathogenese

Nach heutigem Wissensstand entsteht die Myelofibrose maßgeblich infolge einer konstitutiven Aktivierung des JAK-STAT-Signalweges. Diese Aktivierung kann durch unterschiedliche Mutationen hervorgerufen werden, die auf Ebene der hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen auftreten (Vainchenker und Kralovics 2017). Zu den häufigsten mit der Myelofibrose assoziierten genetischen Veränderungen zählen die Treibermutationen in den Genen *JAK2*, *MPL* und *CALR*, welche für die Janus-assoziierte Kinase 2 (JAK2), den Thrombopoetin-Rezeptor (TPO-R) bzw. das Chaperon Calreticulin (CALR) kodieren (Vainchenker und Kralovics 2017; siehe Abbildung 3-1).

Die *JAK2*-V617F-Mutation liegt bei ca. 60 % der PMF-Patienten vor (Kralovics et al. 2005; Griesshammer und Sadjadian 2017; Griesshammer et al. 2018; Vainchenker und Kralovics 2017). Hierbei handelt es sich um eine Punktmutation, welche die regulatorische Pseudokinase-Domäne JH2 so verändert, dass deren auto-inhibitorische Funktion negativ beeinflusst wird, was in der konstitutiven Aktivierung von JAK2 resultiert (Hubbard 2018). Diese konstitutive Aktivierung von JAK2 führt zur Liganden-unabhängigen Aktivierung der verschiedenen Effektoren, wie z.B. der STAT-Proteine und damit zur Dysregulation der JAK2-abhängigen Signalweiterleitung.

MPL kodiert für den Thrombopoetin-Rezeptor (TPO-R), der für die Erhaltung von hämatopoetischen Stammzellen, die Bildung hämatopoetischer Vorläuferzellen und deren Differenzierung zu Megakaryozyten eine wichtige Rolle spielt (Plo et al. 2017). Mutationen in *MPL* liegen bei ca. 8 % der PMF-Patienten vor (Griesshammer et al. 2018). Die durch die häufigen *MPL*-Mutation *W515L/K* hervorgerufene Sequenzänderung befindet sich in einem Motiv, das für die Inhibition der spontanen Aktivierung des Rezeptors verantwortlich ist (Staerk et al. 2006). In der Folge führt die *W515L/K*-Mutation zur Dimerisierung und Aktivierung des TPO-R sowie zur konstitutiven Aktivierung von *JAK2* und weiteren Signalmolekülen (Pikman et al. 2006).

CALR-Mutationen treten bei ca. 25 % der Patienten auf (Griesshammer et al. 2018). Calreticulin ist unter anderem für die Qualitätskontrolle neu synthetisierter TPO-R-Proteine im endoplasmatischen Retikulum (ER) verantwortlich (Vainchenker und Kralovics 2017). Die häufigsten *CALR*-Mutationen *CALRdel52* und *CALRins5* (Cabagnols et al. 2015) resultieren in einer erhöhten Affinität von *CALR* an den TPO-R (Araki et al. 2016). *CALR* bleibt in diesem Fall an den TPO-R gebunden und wird mit diesem an die Zelloberfläche transportiert (Vainchenker und Kralovics 2017). Diese Interaktion führt zur konstitutiven Aktivierung des TPO-R und damit einhergehend des *JAK-STAT*-Signalweges (Araki et al. 2016; Chachoua et al. 2016; Marty et al. 2016).

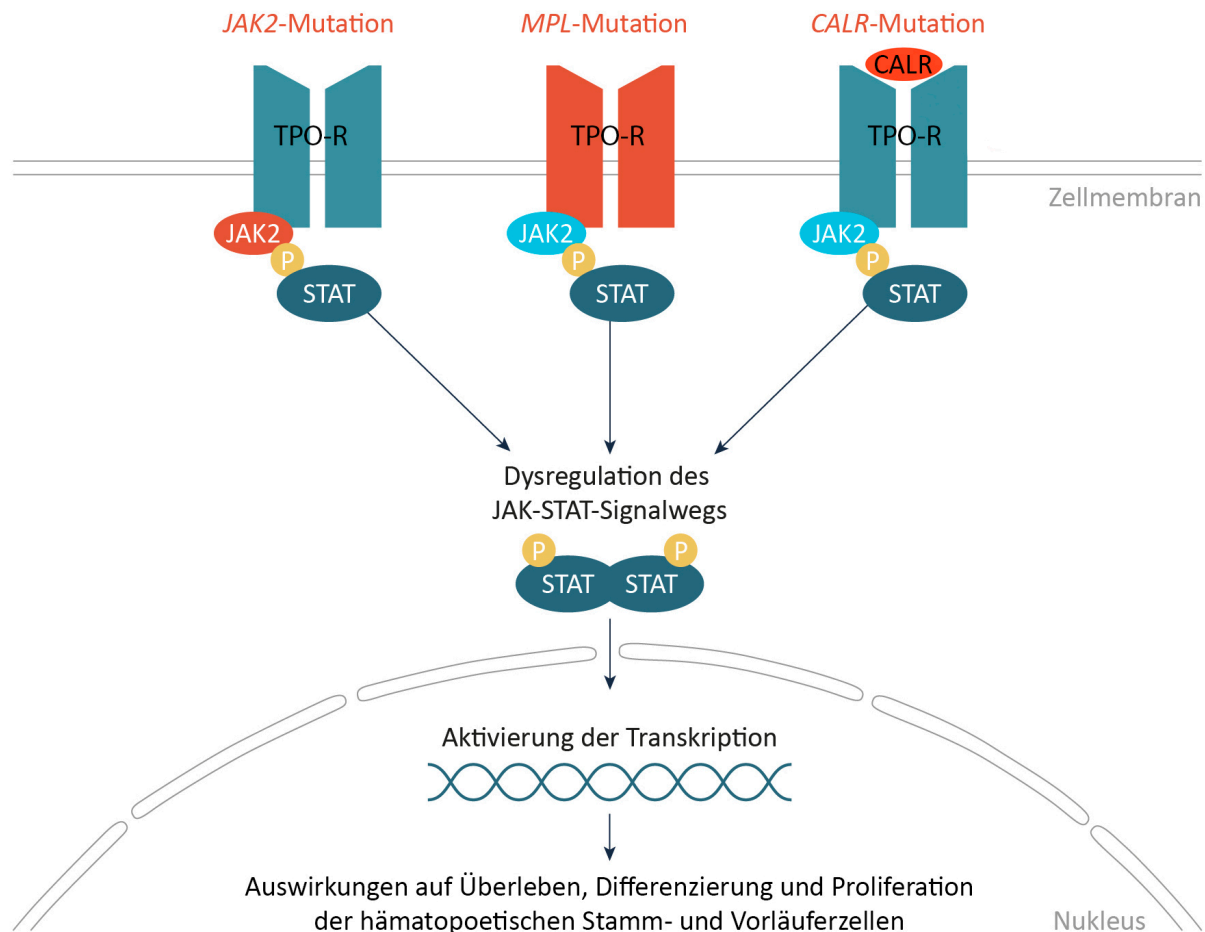


Abbildung 3-1: *JAK2*-, *MPL*- oder *CALR*-Mutationen (orange) führen zu einer konstitutiven Aktivierung von JAK2 und Dysregulation des JAK-STAT-Signalweges und tragen maßgeblich zur Pathogenese der MF bei. Schematische und vereinfachte Darstellung.

Nach Griesshammer und Sadjadian 2017; modifiziert. CALR: Calreticulin; JAK2: Janus-assoziierte Kinase 2; MPL: Myeloproliferative-Leukämie-Virus-Onkogen, kodiert den Thrombopoetin-Rezeptor; P: Phosphat; STAT: Signal Transducer and Activator of Transcription.

Bei etwa 9 % der Patienten liegt keine der genannten Treibermutationen vor (Griesshammer et al. 2018; Tefferi et al. 2014). Bei diesen „triple-negativen“ Patienten spielen Mutationen in weiteren Genen, wie z.B. *ASXL1*, *EZH2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2*, eine wichtige Rolle. Einige dieser Mutationen gelten allgemein als Hochrisikomutationen aufgrund der damit assoziierten schlechten Prognose (Griesshammer et al. 2018; Tefferi et al. 2018a).

Zusammenfassend beruht die molekulare Ätiologie der Myelofibrose dem heutigen Wissensstand nach überwiegend auf einer konstitutiven Aktivierung des JAK-STAT-Signalweges, insbesondere durch Treibermutationen in den Genen *JAK2*, *MPL* oder *CALR* auf Ebene der hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen. Diese Dysregulation führt zur Wachstumsfaktor-unabhängigen Zellproliferation und Differenzierung der hämatopoetischen Zellen, zu einer übermäßigen Zytokin-Produktion und einer Umstrukturierung des Knochenmarks. Es ent-

wickeln sich die für die Myelofibrose charakteristischen progressiven Merkmale (Knochenmarkfibrose, Zytopenien, Splenomegalie), wodurch sich letztendlich die krankheitsbedingten Symptome wie z. B. konstitutionelle Symptome, Splenomegalie-assoziierte Symptome, Fatigue und häufige Infektionen manifestieren.

Aufgrund der großen Bedeutung des JAK-STAT-Signalweges für die Pathogenese der Myelofibrose wurden und werden als zielgerichteter Ansatz JAK2-Inhibitoren entwickelt, die sich abhängig von ihrer chemischen Struktur unter anderem in ihrer Selektivität gegenüber den anderen Mitgliedern der JAK-Familie unterscheiden (Mullally et al. 2020). Da alle zuvor genannten Treibermutationen von der JAK2-medierte Signaltransduktion abhängig sind, wirken JAK2-Inhibitoren unabhängig vom JAK2-Mutationsstatus (Vainchenker und Constantinescu 2013; Vainchenker und Kralovics 2017). Bis vor kurzem war der JAK1/2-Inhibitor Ruxolitinib die einzige zugelassene Therapieoption zur Behandlung der Myelofibrose. Mit Fedratinib wurde nun erstmalig ein spezifischer, einmal täglich oral einzunehmender Inhibitor von JAK2 zugelassen, für den positive Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus prospektiven klinischen Studien sowohl für JAK-Inhibitor-naïve Patienten als auch für Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten vorliegen (Pardanani et al. 2015; Harrison et al. 2017b; Harrison et al. 2020b; Talpaz und Kiladjian 2020).

Klinisches Bild

Die Myelofibrose ist eine sehr heterogene Erkrankung, deren klinischer Verlauf individuell und in Abhängigkeit der Risikogruppe unterschiedlich sein kann (Cervantes et al. 2009; Passamonti et al. 2010; Gangat et al. 2011; Tefferi et al. 2018a). Patienten leiden insbesondere in der fortgeschrittenen Phase der Erkrankung an einer hohen Symptomlast. Dabei sind schwere Komplikationen und die Notwendigkeit von Transfusionen möglich (Griesshammer et al. 2018; Harrison et al. 2017a; Petruk und Mathias 2020).

Entstehung der klinischen Merkmale der Myelofibrose

Die durch die konstitutive Aktivierung der JAK-abhängigen Signalwege verursachte kontinuierliche Freisetzung proinflammatorischer Zytokine aus Megakaryozyten, Monozyten und weiteren Immun- und Progenitorzellen führt zu einer chronischen Entzündung des Knochenmarks (Desterke et al. 2015; Kleppe et al. 2015). Die stark proliferierenden Megakaryozyten produzieren große Mengen an Wachstumsfaktoren, die Fibroblasten und Stromazellen übermäßig stimulieren. Dadurch werden sowohl die Fibrose und Osteosklerose des Knochenmarks als auch die Angiogenese gefördert (Desterke et al. 2015). Entsprechend sind eine Verdickung und Veränderung der trabekulären Knochenstruktur, die Ablagerung von Retikulin- und Kollagenfasern und eine megakaryozytäre Hyperplasie pathologische Merkmale der Myelofibrose (Zahr et al. 2016).

Infolge der progressiven Fibrose und Inflammation des Knochenmarks entwickeln sich eine zunehmend ineffiziente Hämatopoese, voranschreitende Zytopenien (Thrombozytopenie, Anämie, Leukozytopenie) sowie die Verlagerung der Blutbildung in andere Organe (extramedulläre Hämatopoese) wie die Milz und seltener auch die Leber (Griesshammer et al. 2018). Inflammation und extramedulläre Blutbildung können zur Vergrößerung des jeweiligen Organs

führen (Splénomegalie bzw. Hepatomegalie). Die Patienten leiden in der Folge an den für sie direkt spürbaren Symptomen der Erkrankung wie Fatigue, konstitutionellen Symptomen (Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsverlust), abdominalen Schmerzen und Pruritus.

Symptome der Erkrankung

Etwa 80 % der MF-Patienten leiden bereits bei Diagnose an einer Splénomegalie (Griesshammer et al. 2018). Während eine normale Milz je nach Blutvolumen ein Eigenvolumen von ca. 0,2 l besitzt, können MF-Patienten ein über zehnfach größeres Milzvolumen aufweisen (Harrison et al. 2013; Harrison et al. 2017b; Harrison et al. 2020b; Pardanani et al. 2015). Die Splénomegalie beeinträchtigt den Patienten auf vielfältige Weise. Zu den **Splénomegalie-assoziierten Symptomen** zählen Oberbauchbeschwerden, ein vorzeitiges Sättigungs- und Völlegefühl, Appetitlosigkeit, Ischämie und schmerzhafte Episoden von Milzinfarkten (Mesa et al. 2006). Durch die Sequestrierung der Blutzellen in der Milz kann es weiterhin zur Verschlechterung der Anämie, Thrombopenie und Leukopenie sowie der damit verbundenen Symptome kommen (Mesa et al. 2006).

Zytopenien spielen sowohl zu Beginn als auch im weiteren Krankheitsverlauf eine große Rolle. Anämie stellt die häufigste Zytopenie bei MF-Patienten dar (68 %), gefolgt von Thrombozytopenie (34 %) und Neutropenie (19 %) (Feliciano et al. 2016). Im frühen Stadium der PMF liegt häufig eine Thrombozytose und/oder Anämie vor, für fibrotische Stadien ist ein leukoerythroblastisches Blutbild typisch und daher von diagnostischer Relevanz (Griesshammer et al. 2018). Die von Zytopenien betroffenen Patienten leiden an damit assoziierten Symptomen wie **Fatigue** (Anämie), **häufigen Infektionen** (Neutropenie) und **Blutungen** (Thrombozytopenie), mit entsprechenden Komplikationen. Die Thrombozytopenie kann schwere thrombo-hämorrhagische Ereignisse zur Folge haben und ist besonders relevant, weil die Therapiemöglichkeiten limitiert sind (siehe Abschnitt 3.2.2). Zytopenien können besonders bei Patienten mit bestehenden Komorbiditäten fatale Auswirkungen haben (Mughal et al. 2014).

Die Fatigue ist als ein zentrales Symptom bei Myelofibrose maßgeblich für die verringerte Lebensqualität der Patienten verantwortlich (Harrison et al. 2017a; Mesa et al. 2007; Petruk und Mathias 2020) und hat vielfältige Ursachen. Dazu zählen beispielsweise die chronische, MPN-bedingte Inflammation, Zytopenien und Komorbiditäten, aber auch weitere Faktoren wie Schlafstörungen, depressive Stimmung und Stress tragen zur Fatigue bei (Bower et al. 2006; Kurzrock 2001). Zusätzlich kann die Fatigue bei MF-Patienten therapiebedingt beeinflusst werden (Harrison et al. 2012).

Konstitutionelle Symptome wie Nachtschweiß, Fieber und Gewichtsverlust nehmen einen wichtigen Stellenwert in der Erkrankung ein (Griesshammer et al. 2018; Mughal et al. 2014). Sie werden sowohl bei der Diagnostik der sekundären MF als auch bei der Risikostratifizierung von MF-Patienten berücksichtigt; konstitutionelle Symptome sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert (Barosi et al. 2008; Griesshammer et al. 2018). Insgesamt beeinträchtigen die beschriebenen krankheitsbedingten Symptome bereits bei niedriger Intensität die Lebensqualität der Patienten (Mesa et al. 2016b).

Die Symptomlast (Abbildung 3-2) wirkt sich auf die Arbeitsfähigkeit und die Tätigkeiten des täglichen Lebens aus, die in einem erheblichen Anteil der Patienten nicht mehr oder nur noch stark eingeschränkt möglich sind (Harrison et al. 2017a). MF-Patienten werden nicht nur durch Symptome, sondern auch emotional durch mit der Erkrankung einhergehende Ängste und Sorgen belastet (Harrison et al. 2017a; Petruk und Mathias 2020).

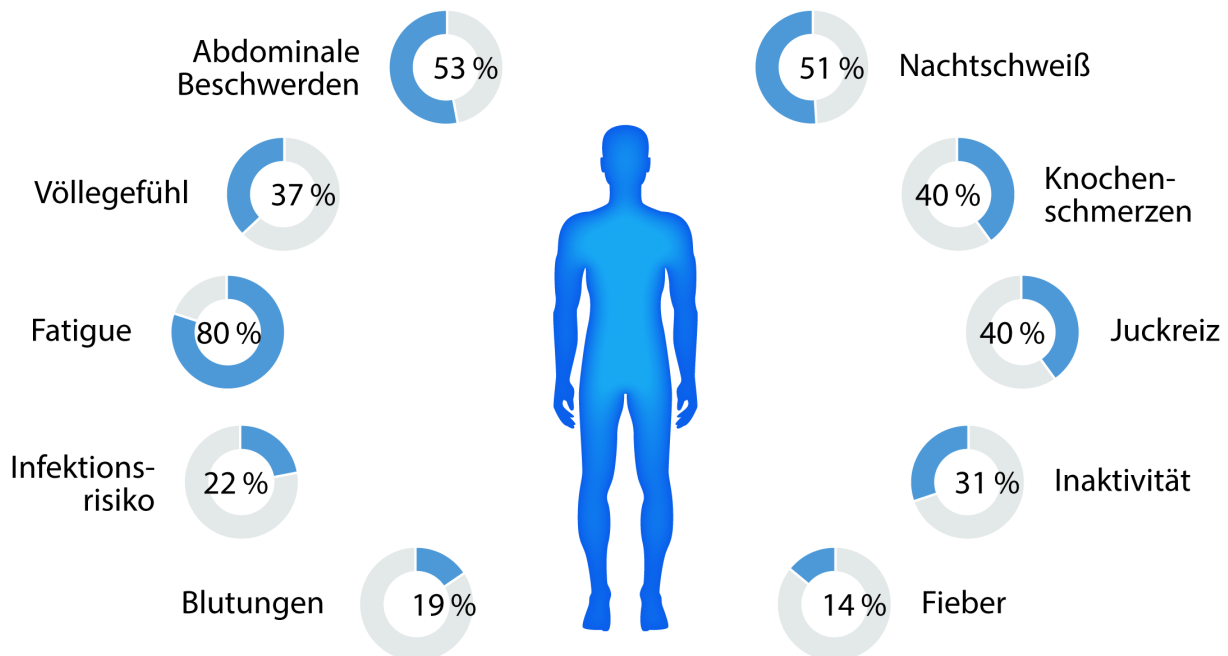


Abbildung 3-2: Krankheitsbedingte Symptome der Myelofibrose.

Eigene Darstellung (Quellen: Kander et al. 2015; Mesa et al. 2016a; Petruk und Mathias 2020; Polverelli et al. 2017).

Komplikationen, leukämische Transformation und häufige Todesursachen

Häufige Komplikationen der Myelofibrose sind thrombo-hämorrhagische Ereignisse (Blutungen, Thrombose) aufgrund der Thrombozytopenie bzw. Dysfunktion der Thrombozyten sowie eine erhöhte Infektionsanfälligkeit (Crodell et al. 2020; Hultcrantz et al. 2015; Landtblom et al. 2020; Rungjirajitranon et al. 2019; Mughal et al. 2014). Da vorrangig ältere Patienten von der Myelofibrose betroffen sind, wird der Verlauf und die Prognose der Myelofibrose in vielen Fällen durch Komorbiditäten wie Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen beeinflusst (Mughal et al. 2014). Insbesondere bei bereits bestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind Zytopenien problematisch. Eine Anämie kann außerdem bei Lungenerkrankungen zu einer Verschlechterung der Lungenfunktion führen. Die extramedulläre Hämatopoese ist nicht auf Milz und Leber beschränkt und kann abhängig vom betroffenen Organ dessen Funktionalität einschränken, bis hin zum Organversagen und lebensbedrohlichen Komplikationen (Mughal et al. 2014).

Etwa 10 – 20 % der MF-Patienten erfahren im Laufe ihrer Erkrankung einen Progress in eine sekundäre AML, charakterisiert durch einen Blastenanteil von ≥ 20 % im Knochenmark oder

peripheren Blut (Döhner et al. 2017; Mudireddy et al. 2018). Insbesondere Patienten mit ungünstigem Karyotyp und dem Nachweis von Hochrisikomutationen haben ein hohes Risiko, eine Transformation der Erkrankung in eine sekundäre AML zu erleiden (Grinfeld et al. 2018; Iurlo et al. 2019; Scherber und Mesa 2018; Vallapureddy et al. 2019). Die sekundäre AML ist mit einer sehr geringen medianen Überlebenszeit von etwa drei Monaten assoziiert (Cervantes et al. 1991; Döhner et al. 2015; Mesa et al. 2005; Tefferi et al. 2018b). Aufgrund dieser sehr schlechten Prognose wird im Rahmen der MF-Therapie versucht, den Progress zur AML zu verzögern oder zu verhindern. Die häufigsten Todesursachen bei Myelofibrose stellen die Transformation in eine AML (20,1 %), kardiovaskuläre Erkrankungen (12,3 %) und Infektionen (10,4 %) dar (Griesshammer et al. 2018).

Diagnose

Die Diagnose der PMF erfolgt auf Basis der Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 2016 (Arber et al. 2016; Tabelle 3-1 und Tabelle 3-2). In diesen wurden gegenüber den zuvor verwendeten WHO-Kriterien von 2008 (Vardiman et al. 2009) neue Erkenntnisse zur Rolle von Mutationen berücksichtigt, ET und präfibrotische PMF voneinander abgegrenzt und morphologische Kriterien standardisiert (Arber et al. 2016). Die Diagnose einer Post-PV-MF bzw. Post-ET-MF wird gemäß den Kriterien der International Working Group Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) aus dem Jahr 2008 gestellt (Barosi et al. 2008; Tabelle 3-3 und Tabelle 3-4).

Tabelle 3-1: WHO-Diagnosekriterien der präfibrotischen PMF (Arber et al. 2016)

Hauptkriterien (alle erforderlich)	Nebenkriterien (mindestens eins erforderlich)
<ul style="list-style-type: none"> • Megakaryozytäre Proliferation und Atypien ohne Retikulinfibrose > Grad 1, gleichzeitig altersabhängig gesteigerte Zellularität, granulozytäre Proliferation und häufig reduzierte Erythropoese • WHO-Kriterien für <i>BCR-ABL1</i>+ CML, PV, PMF, MDS oder andere MPN nicht erfüllt • <i>JAK2</i>-, <i>MPL</i>- oder <i>CALR</i>-Mutation oder anderer klonaler Marker vorhanden, oder kein Nachweis einer geringgradigen reaktiven Knochenmarkfibrose 	<ul style="list-style-type: none"> • Anämie • Palpable Splenomegalie • Leukozyten > $11 \times 10^9/l$ • Erhöhte LDH
<p><i>BCR-ABL1</i>: Fusionsgen aus BCR (Breakpoint Cluster Region) und ABL1 (Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1); <i>CALR</i>: Calreticulin; CML: Chronische myeloische Leukämie; <i>JAK2</i>: Gen der Janus-assoziierte Kinase 2; LDH: Lactatdehydrogenase; MDS: Myelodysplastisches Syndrom; MF: Myelofibrose; <i>MPL</i>: Gen des Thrombopoetin-Rezeptors (Myeloproliferative-Leukämie-Virus-Onkogen); MPN: myeloproliferative Neoplasien; PMF: primäre Myelofibrose; PV: Polycythaemia Vera; WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization).</p>	

Tabelle 3-2: WHO-Diagnosekriterien der fibrotischen PMF (Arber et al. 2016)

Hauptkriterien (alle erforderlich)	Nebenkriterien (mindestens eins erforderlich)
<ul style="list-style-type: none"> • Megakaryozytäre Proliferation und Atypien, begleitet von Retikulin- und/oder Kollagenfibrose Grad 2 oder 3 • WHO-Kriterien für <i>BCR-ABL1</i>-positive CML, PV, MDS oder andere MPN nicht erfüllt. • <i>JAK2</i>-, <i>MPL515</i>- oder <i>CALR</i>-Mutation <ul style="list-style-type: none"> ○ oder anderer klonaler Marker vorhanden¹ ○ oder kein Nachweis einer reaktiven Myelofibrose 	<ul style="list-style-type: none"> • Anämie • Palpable Splenomegalie • Leukozyten $> 11 \times 10^9/l$ • Erhöhte LDH • Leukoerythroblastisches Blutbild
<p>¹ Im Falle einer „triple-negativen“ Myelofibrose helfen die häufigsten „non-driver“- oder „Passenger“-Mutationen (z.B. <i>ASXL1</i>, <i>EZH2</i>, <i>TET2</i>, <i>IDH1/IDH2</i>, <i>SRSF2</i>, <i>SF3B1</i>) die Klonalität der Erkrankung zu untermauern.</p> <p><i>ASXL1</i>: Additional sex combs-like 1; <i>BCR-ABL1</i>: Fusionsgen aus BCR (Breakpoint Cluster Region) und ABL1 (Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1); <i>CALR</i>: Calreticulin; CML: Chronische myeloische Leukämie; <i>EZH2</i>: Enhancer-of-zeste-Homolog 2; <i>IDH1/IDH2</i>: Gen der Isocitrat-Dehydrogenase 1 bzw. 2; <i>JAK2</i>: Gen der Janus-assoziierte Kinase 2; LDH: Lactatdehydrogenase; MDS: Myelodysplastisches Syndrom; MF: Myelofibrose; <i>MPL</i>: Gen des Thrombopoetin-Rezeptors (Myeloproliferative-Leukämie-Virus-Onkogen); MPN: myeloproliferative Neoplasien; PV: Polycythaemia Vera; <i>SF3B1</i>: Gen des Spleißfaktors 3b, Untereinheit 1; <i>SRSF2</i>: Gen des Serin-und-Arginin-reichen Spleißfaktors 2; <i>TET2</i>: Ten-eleven-Translocation 2 (Gen der Tet-Methylcytosin-Dioxygenase 2); WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization).</p>	

Tabelle 3-3: Diagnosekriterien der Post-PV-MF (Barosi et al. 2008)

Erforderliche Kriterien	Zusätzliche Kriterien (zwei erforderlich)
<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentation der vorausgegangenen Diagnose PV nach WHO-Kriterien • Knochenmarkfibrose Grad 2 bis 3 (auf einer Skala 0 bis 3) bzw. Grad 3 bis 4 (auf einer Skala 0 bis 4) 	<ul style="list-style-type: none"> • Anämie¹ oder nicht mehr erforderliche Aderlasstherapie (ohne zytoreduktive Therapie) oder nicht mehr erforderliche zytoreduktive Therapie zur Reduktion der Erythrozytose • Leukoerythroblastisches Blutbild • Zunehmende Splenomegalie (definiert entweder als Zunahme einer vergrößerten Milz von > 5 cm unterhalb des linken Rippenbogens oder als neu diagnostizierte palpable Milzvergrößerung) • Entwicklung von zwei oder allen drei der folgenden konstitutionellen Symptome: > 10 % Gewichtsverlust in sechs Monaten, Nachtschweiß, ätiologisch ungeklärtes Fieber ($> 37,5$ °C)
<p>¹ unterhalb der Referenzwerte für Alter, Geschlecht und Anpassung an die entsprechende Höhe über dem Meeresspiegel</p> <p>°C: Grad Celsius; MF: Myelofibrose; PV: Polycythaemia Vera; WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization).</p>	

Tabelle 3-4: Diagnosekriterien der Post-ET-MF (Barosi et al. 2008)

Erforderliche Kriterien	Zusätzliche Kriterien (zwei erforderlich)
<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Diagnose einer ET gemäß den WHO-Kriterien • Knochenmarkfibrose Grad 2 bis 3 gemäß der europäischen Definition auf einer Skala von 0 bis 3 	<ul style="list-style-type: none"> • Anämie oder ein kontinuierlicher Hb-Abfall ≥ 2 g/dl vom Ausgangswert • Leukoerythroblastisches Blutbild • Palpable Splenomegalie ≥ 5 cm, oder neu aufgetretene palpable Splenomegalie • Erhöhte LDH • Neu aufgetretene konstitutionelle Symptome (mindestens zwei der folgenden Symptome): $> 10\%$ Gewichtsverlust in sechs Monaten, Nachtschweiß, ungeklärtes Fieber $> 37,5$ °C
<p>°C: Grad Celsius; ET: Essentielle Thrombozythämie; Hb: Hämoglobin; LDH: Lactatdehydrogenase; MF: Myelofibrose; WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization).</p>	

Die Diagnostik der Myelofibrose umfasst umfangreiche Untersuchungen zur Diagnosestellung und -sicherung. Dazu gehören (1) eine gezielte Anamnese, (2) eine körperliche Untersuchung inklusive Oberbauchsonographie sowie (3) die Erhebung und Auswertung von Laborbefunden (Griesshammer et al. 2018; vgl. Abbildung 3-3).

Diagnostik der Myelofibrose

(1) Untersuchungen im Rahmen der primären Anamnese: Splenomegalie-bedingte Beschwerden,

Knochenschmerzen, Fatigue, Anämie, konstitutionelle Symptome, arterielle und venöse Thrombosen, Mikrozirkulationsstörungen, Blutungsereignisse, Familienanamnese

(2) Körperliche Untersuchung inkl. Oberbauchsonografie: insbesondere Milz- und Lebergröße sowie Befunde einer Anämie.

(3) Erhebung und Auswertung von Laborbefunden:

- **Blutbild** einschließlich Differenzialblutbild, Retikulozyten, Lactatdehydrogenase (LDH), Ferritin, Harnsäure, Quick/International Normalized Ratio (INR), partielle Thromboplastinzeit (PTT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT), alkalische Phosphatase, Bilirubin, Coombs-Test, Haptoglobin und Serumtryptase.

- **Molekulargenetik:** Screening auf *JAK2*-Mutation, wenn dieses negativ ausfällt, auf *CALR*-Mutation, wenn diese negativ ausfällt, auf *MPL*-Mutation. Falls *CALR*-, *JAK2*- und *MPL*-Mutationen negativ oder chronische myeloische Leukämie (CML) als mögliche Differenzial-diagnose infrage kommt, erfolgt die Bestimmung der *BCR-ABL*-Genfusion, die ein wichtiges genetisches Merkmal der chronischen myeloischen Leukämie ist.

- **Zytogenetik und Knochenmarkbiopsie:** Aspirationszytologie, Histologie mit Eisen- und Faserfärbung, Bestimmung des Fibrosegrades

Abbildung 3-3: Untersuchungen zur Diagnostik der Myelofibrose.

Quelle: Griesshammer et al. 2018

Prognose und Risikostratifizierung

Die Risikostratifizierung der Myelofibrose zur Abschätzung der individuellen Prognose erfolgt mit Hilfe internationaler Scoring-Systeme. Häufig verwendete Prognose Scores sind der **IPSS** (International Prognostic Scoring System) zur Abschätzung der Überlebensdauer bei Diagnosestellung (Cervantes et al. 2009) sowie der dynamische IPSS (**DIPSS**) zur Abschätzung der Überlebensdauer zu einem beliebigen Zeitpunkt der Erkrankung (Passamonti et al. 2010).

Risikofaktoren, die identifiziert wurden und im IPSS und DIPSS berücksichtigt werden, sind Alter > 65 Jahre, konstitutionelle Symptome, Hämoglobinspiegel < 10 g/dl (im IPSS mit 1 und im DIPSS mit 2 Punkten bewertet), Anzahl Leukozyten > 25 × 10⁹/l und Anteil zirkulierender Blasten ≥ 1 % (siehe Abbildung 3-4). Anhand dieser prognostischen Faktoren werden sowohl im IPSS als auch im DIPSS vier Risikogruppen mit unterschiedlicher medianer Überlebenszeit unterschieden (siehe Abbildung 3-4 und Abbildung 3-5). Je nach Risikogruppe liegt das mediane Überleben gemäß IPSS zwischen 2,3 Jahren (Hochrisiko) und 11,3 Jahren (Niedrigrisiko).

Prognostischer Faktor	IPSS
Alter > 65 Jahre	1 Punkt
Konstitutionelle Symptome	1 Punkt
Hämoglobinspiegel < 10 g/dl	1 Punkt
Anzahl Leukozyten > 25 × 10 ⁹ /l	1 Punkt
Anteil zirkulierender Blasten ≥ 1 %	1 Punkt

Risikogruppe	Niedrig	Int-1	Int-2	Hoch
Summe der Punkte	0	1	2	3 – 5
Medianes Gesamtüberleben (Jahre)	11,3	7,9	4,0	2,3

Prognostischer Faktor	DIPSS
Alter > 65 Jahre	1 Punkt
Konstitutionelle Symptome	1 Punkt
Hämoglobinspiegel < 10 g/dl	2 Punkte
Anzahl Leukozyten > 25 × 10 ⁹ /l	1 Punkt
Anteil zirkulierender Blasten ≥ 1 %	1 Punkt

Risikogruppe	Niedrig	Int-1	Int-2	Hoch
Summe der Punkte	0	1 – 2	3 – 4	5 – 6
Medianes Gesamtüberleben (Jahre)	> 20	14,2	4	1,5

Abbildung 3-4: Risikostratifizierung mittels IPSS und DIPSS.

Quelle IPSS: Cervantes et al. 2009, Quelle DIPSS: Passamonti et al. 2010. DIPSS: Dynamic International Prognostic Scoring System; Int, Intermediär; IPSS: International Prognostic Scoring System

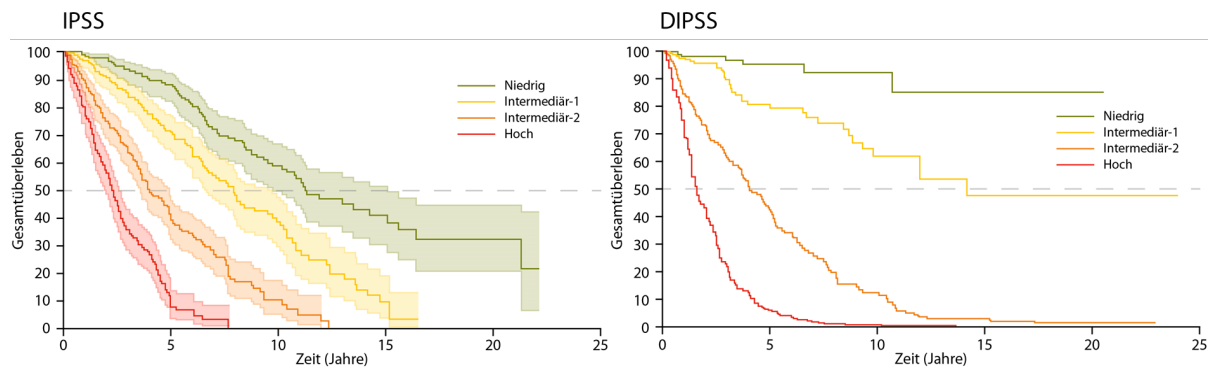


Abbildung 3-5: Überlebensprognosen der IPSS- und DIPSS-Risikogruppen. Kaplan-Meier-Plot mit 95-%-Konfidenzintervall.

Quelle IPSS: Cervantes et al. 2009, modifiziert; Quelle DIPSS: Passamonti et al. 2010, modifiziert. DIPSS: Dynamic International Prognostic Scoring System; IPSS: International Prognostic Scoring System.

Neben dem IPSS und dem DIPSS stehen weitere Scoringsysteme zur Verfügung, die in der klinischen Routine aktuell jedoch nicht etabliert sind (Gagelmann et al. 2019; Gangat et al. 2011; Tefferi et al. 2018a). Für Post-PV-MF und Post-ET-MF wurde ein separates Scoring-System entwickelt: das Myelofibrosis Secondary to PV and ET Prognostic Model (MYSEC-PM), in dem Alter, Hämoglobinspiegel, Blastenanteil, *CALR*-Genotyp, konstitutionelle Symptome und Thrombozytenzahl als prognostische Faktoren berücksichtigt werden (Passamonti et al. 2017).

Anhand der Risikostratifizierung wird deutlich, dass die Patienten nicht nur aufgrund der zuvor beschriebenen Symptomlast, sondern insbesondere auch aufgrund der zum Teil extrem reduzierten Lebenserwartung einen großen therapeutischen Bedarf haben, insbesondere nach Abbruch einer Ruxolitinib-Therapie, wenn das mediane Überleben lediglich 6 bis 16 Monate beträgt (Kuykendall et al. 2017; Kuykendall et al. 2018; Mascarenhas et al. 2020; Newberry et al. 2017; Palandri et al. 2020a; Schain et al. 2019).

Zielpopulation von Fedratinib

Fedratinib ist indiziert für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden (Celgene Europe B.V. 2021).

Fedratinib ist ein oraler JAK2-Inhibitor. Durch die Inhibition von JAK2 wirkt Fedratinib der übermäßigen Aktivierung des JAK-STAT-Signalweges entgegen, welche der Myelofibrose hauptursächlich zugrunde liegt. Infolgedessen kann Fedratinib das bei der Myelofibrose typischerweise stark erhöhte Milzvolumen sowie die krankheitsbedingte Symptomlast signifikant

reduzieren und die Lebensqualität verbessern (Pardanani et al. 2015; Harrison et al. 2017b; Harrison et al. 2019; Harrison et al. 2020b; Mesa et al. 2019; Talpaz und Kiladjian 2020). Fedratinib bindet und inhibiert JAK2 unabhängig davon, ob JAK2 selbst oder einer der Signalkaskade vorgelagerten Faktoren (*CALR*, *MPL*) mutiert ist. Die Wirkung von Fedratinib ist deshalb unabhängig vom JAK2-Mutationsstatus (Griesshammer und Sadjadian 2017; Vainchenker und Constantinescu 2013; Vainchenker und Kralovics 2017; siehe auch Abbildung 3-1).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Überblick

MF-Patienten leiden zumeist unter einer hohen Symptomlast; typische Symptome sind konstitutionelle Symptome (Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß), Fatigue, ein frühes Sättigungs- und Völlegefühl, abdominale Beschwerden inklusive Schmerzen sowie weitere mit der Erkrankung assoziierte Symptome (z.B. Knochen- und Muskelschmerzen, Pruritus) (Harrison et al. 2017a; Mughal et al. 2014). Zytopenien (Anämie, Thrombozytopenie und Leukozytopenie) werden für den Patienten in Form von Fatigue (Anämie), Thrombosen und Blutungen (Thrombozytopenie) und häufigen Infektionen (Leukozytopenie) spürbar (Mughal et al. 2014). Insgesamt führen die symptomatische Vergrößerung der Milz, die eventuelle Notwendigkeit von Transfusionen, Erschöpfung und weitere krankheitsbedingte Symptome zu einer stark eingeschränkten Lebensqualität und einem kürzeren Überleben der betroffenen Patienten (Mesa et al. 2016b; Mughal et al. 2014).

Primär sollte bei Patienten die Möglichkeit eines kurativen Therapieansatzes geprüft werden. Dieser ist vor allem für jüngere Patienten ohne signifikante Vorerkrankungen indiziert, unter Beachtung der Risikostratifizierung (Barbui et al. 2018b; Griesshammer et al. 2018). Der Großteil der Patienten mit Myelofibrose kommt jedoch nicht für eine Stammzelltransplantation in Betracht (Mascarenhas 2015; Stahl und Zeidan 2017; Vannucchi und Harrison 2017). Für diese Patienten sind palliative Therapieansätze notwendig; dabei stehen die Reduktion der Symptomlast und des Milzvolumens sowie die Verbesserung von Zytopenien im Vordergrund, damit einhergehend auch die Verbesserung der Lebensqualität. Weitere Therapieziele sind die Vermeidung von schwerwiegenden Komplikationen, ein Hinauszögern des Krankheitsprogresses sowie die Verlängerung des Gesamtüberlebens (Griesshammer et al. 2018; Harrison et al. 2017a).

Empfehlungen für die Behandlung von MF-Patienten sind in den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO, Griesshammer et al. 2018; Abbildung 3-6), der European Society for Medical Oncology (ESMO; Vannucchi et al. 2015) und dem European LeukemiaNet (ELN, Barbui et al. 2018a) festgehalten. Diese aktuellen europäischen Leitlinien unterscheiden in ihren Behandlungsempfehlungen nicht zwischen PMF, Post-PV-MF und Post-ET-MF (Barbui et al. 2018a; Griesshammer et al. 2018; Vannucchi et al. 2015). Die Therapie der Myelofibrose orientiert sich am Risiko-Score, krankheitsbezogenen Symptomen, Splenomegalie und Komorbiditäten (Griesshammer et al. 2018).

Therapielandschaft

Für die deutsche Versorgungslage wird im folgenden Abschnitt auf die Leitlinie der DGHO für PMF fokussiert, die in Anlehnung an internationale Leitlinien erstellt wurde (Griesshammer et al. 2018). Die Therapieempfehlungen für Post-PV-MF und Post-ET-MF entsprechen denen für PMF (Griesshammer et al. 2018; Khan et al. 2017; Sangle et al. 2014).

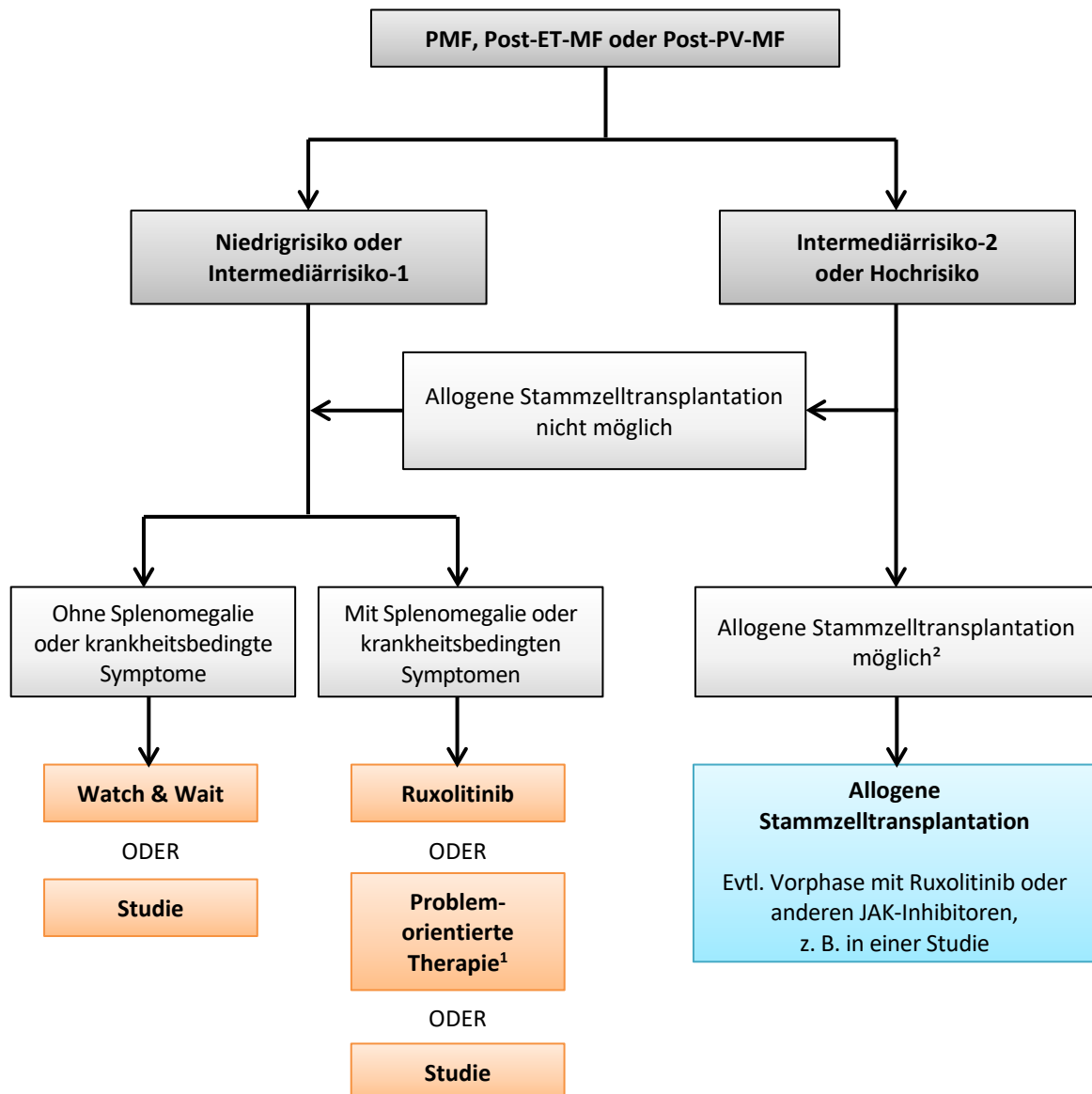


Abbildung 3-6: Therapiestruktur von PMF, Post-ET-MF oder Post-PV-MF

Nach Griesshammer et al. 2018; modifiziert. Blau: kurativ; Orange: palliativ.

¹ Problemorientierte Therapie: Erythropoetin, Erythrozytentransfusion, Hydroxyurea, (Peg-)Interferon, Steroide, Androgene oder Imide.

² Gemäß der Empfehlungen der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) kann eine allogene Stammzelltransplantation auch für Intermediärrisiko-1-Patienten mit bestimmten Eigenschaften wie z. B. ungünstigen molekularen oder zytogenetischen Markern in Betracht kommen (Barbui et al. 2018a).

Kurativer Therapieansatz

Die einzig potentiell kurative Therapieoption für die Myelofibrose ist die allogene Stammzelltransplantation (Barbui et al. 2018a, Griesshammer et al. 2018). Sie ist insbesondere für MF-Patienten mit Intermediärrisiko-2- und Hochrisikostatus in Erwägung zu ziehen (Griesshammer et al. 2018). Aufgrund von Alter und/oder Komorbiditäten kommt jedoch nur ein sehr geringer Anteil an MF-Patienten für diese Behandlung in Betracht (Mascarenhas 2015; Stahl und Zeidan 2017; Vannucchi und Harrison 2017). Auch angesichts der Transplantations-assoziierten Morbidität und Mortalität (20 – 40 %) muss der Nutzen mit dem Krankheitsrisiko abgewogen werden, sodass die allogene Stammzelltransplantation nur in einem kleinen Teil der MF-Patienten zur Anwendung kommt (Stahl und Zeidan 2017; Vannucchi und Harrison 2017).

Palliativer Therapieansatz

Für Patienten mit Niedrigrisiko- oder Intermediärrisiko-1-Myelofibrose ohne krankheitsbedingte Symptome oder Splenomegalie ist in der Regel eine „Watch-&-Wait“-Strategie oder der Einschluss in eine Studie empfohlen (Griesshammer et al. 2018).

Für Patienten **mit krankheitsbedingten Symptomen oder Splenomegalie**, für die eine allogene Stammzelltransplantation keine Option ist, wird patientenindividuell eine symptom- oder problemorientierte Therapie empfohlen (Griesshammer et al. 2018).

Die Therapieziele umfassen eine Reduktion der Symptomlast, eine Verringerung des Milzvolumens, die Verbesserung von Zytopenien und ggf. die Reduktion der Transfusionslast sowie eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (Harrison et al. 2017a; Vannucchi und Harrison 2017). Es sollen schwerwiegende Komplikationen und eine leukämische Transformation verhindert bzw. verzögert werden (Mesa et al. 2016a; Stahl und Zeidan 2017). Übergeordnete Ziele der Therapie sind die Verbesserung der Lebensqualität und die Verlängerung des Gesamtüberlebens der Patienten (Harrison et al. 2017a).

Zugelassene symptomorientierte Therapie: Ruxolitinib

Die Entdeckung der *JAK2V617F*-Mutation und der konstitutiven Aktivierung des JAK-STAT-Signalweges als hauptursächliche pathophysiologische Veränderung bei der Myelofibrose hat zur Entwicklung von zielgerichteten niedermolekularen JAK2-Inhibitoren geführt (Stahl und Zeidan 2017). Der JAK1/2-Inhibitor Ruxolitinib (Jakavi®) wurde im August 2012 in der Europäischen Union zugelassen und war seither das einzige in Deutschland zur Behandlung der Myelofibrose zugelassene Medikament. Ruxolitinib ist indiziert für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei Erwachsenen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF (Novartis Europharm Limited 2020) und wird in den Leitlinien für die Behandlung von MF-Patienten mit Splenomegalie oder krankheitsbedingten Symptomen als zugelassene medikamentöse Therapie empfohlen (Griesshammer et al. 2018). Gemäß den Therapieempfehlungen stellt Ruxolitinib in dieser Therapiesituation als einzig zugelassenes Medikament den Therapiestandard bei Patienten dar, die nicht für einen kurativen Therapieansatz infrage kommen.

Ein besonderer therapeutischer Bedarf besteht insbesondere in folgenden Fällen:

1. *Nicht geeignet für Ruxolitinib:* Für Patienten mit Splenomegalie und krankheitsbedingten Symptomen, die für eine Behandlung mit Ruxolitinib nicht geeignet sind, stand bisher keine zugelassene Therapieoption zur Verfügung (Griesshammer et al. 2018).
2. *Geringe Thrombozytenzahl:* Die Einsatzmöglichkeiten für Ruxolitinib sind insbesondere bei Vorliegen einer Thrombozytopenie limitiert: Die Startdosis von 20 mg zweimal täglich ist nur bei einer Thrombozytenzahl über $200 \times 10^9/l$ empfohlen. Bei einer Thrombozytenzahl zwischen 100 und $200 \times 10^9/l$ beträgt die empfohlene Startdosis 15 mg zweimal täglich, bei einer Thrombozytenzahl unter $100 \times 10^9/l$ sollte die Behandlung mit einer reduzierten Dosis von 5 mg zweimal täglich begonnen werden; bei einer Thrombozytenzahl unter $50 \times 10^9/l$ ist Ruxolitinib nicht zugelassen und nicht empfohlen (Novartis Europharm Limited 2020).
3. Die Dauer des Ansprechens auf Ruxolitinib ist begrenzt: Etwa 50 % der Patienten brechen eine Ruxolitinib-Therapie innerhalb der ersten drei Jahre ab (Abdelrahman et al. 2015, Al-Ali et al. 2020; Gupta et al. 2020; Harrison et al. 2020a; Palandri et al. 2020a). Zu den Gründen zählen unzureichendes oder fehlendes Ansprechen (primäre Resistenz), Verlust des Ansprechens (sekundäre Resistenz), Intoleranz oder Krankheitsprogress (Palandri et al. 2020a; Pardanani und Tefferi 2014).

Problemorientierte Therapie

Wenn eine Behandlung mit Ruxolitinib nicht oder nicht mehr infrage kommt, können Medikamente wie Hydroxyurea, Kortikosteroide, Erythropoetin, Androgene, (Peg-)Interferon oder Imide in Betracht gezogen werden (Griesshammer et al. 2018). Diese Medikamente sind jedoch nicht für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen. Zudem kommen in der Regel nur für ein stark eingeschränktes Patientenkollektiv infrage und erreichen nur geringe Ansprechraten und ein Ansprechen von begrenzter Dauer. Darüber hinaus ist die Datenbasis für diese Therapien sehr limitiert. Entsprechend wird als weitere wichtige Option die Teilnahme an klinischen Studien als Alternative empfohlen (Abbildung 3-6; Griesshammer et al. 2018).

Re-Challenge mit Ruxolitinib

In der Praxis wird nach Verlust des Ansprechens auf Ruxolitinib unter anderem in Ermangelung weiterer zugelassener Therapiemöglichkeiten eine erneute Behandlung mit Ruxolitinib („Re-Challenge“) in Betracht gezogen, die eine Chance auf ein erneutes Ansprechen bietet und eine zeitweilige Verbesserung der Symptome ermöglichen kann (Gerds et al. 2018; Harrison et al. 2020a; Koppikar et al. 2012; Palandri et al. 2020a; Palandri et al. 2020b; Scherber und Mesa 2018; Shank et al. 2020) und das Gesamtüberleben verlängern könnte (Harrison et al. 2020a; Palandri et al. 2020b).

Ein erneutes Ansprechen nach einer re-sensibilisierenden Behandlungspause begründet sich in einem reversiblen Resistenzmechanismus. Diese sekundäre Resistenz gegenüber JAK-Inhibi-

toren basiert auf der alternativen Aktivierung des JAK-STAT-Signalweges durch die Rekrutierung anderer JAKs und die darauffolgende Transaktivierung von JAK2, dabei bleibt die Abhängigkeit von JAK2 erhalten (Bhagwat et al. 2013; Koppikar et al. 2012).

Das Konzept einer Ruxolitinib-Re-Challenge wird auch in Studien angewendet, die im Rahmen einer bestverfügbaren Therapieoption nach Ruxolitinib mehrheitlich wiederum Ruxolitinib als Therapie der Wahl einsetzen, beispielsweise PERSIST-2 (Mascarenhas et al. 2018) oder SIMPLIFY-2 (Harrison et al. 2018). In der Studie SIMPLIFY-2 wurde für 89 % der bereits mit Ruxolitinib behandelten Patienten erneut Ruxolitinib als bestverfügbare Therapieoption gewählt (Harrison et al. 2018).

Nicht-medikamentöse Therapien

Neben den genannten Therapieoptionen gibt es mit der Splenektomie und der Milzbestrahlung nicht-medikamentöse Therapieoptionen, die jedoch heutzutage einen sehr geringen Stellenwert haben und kaum in Betracht gezogen werden (Griesshammer et al. 2018). Angesichts der guten Wirkung der JAK-Inhibition wird eine Splenektomie aufgrund des damit verbundenen hohen Risikos (z. B. Mortalitätsrisiko von 5 – 10 % und Risiko für Thrombosen, Blutungen oder Infektionen von 30 – 40 %) selten für die Behandlung von Splenomegalie oder konstitutioneller Symptome eingesetzt (Stahl und Zeidan 2017; Vannucchi und Harrison 2017). Eine Milzbestrahlung wird ebenfalls selten eingesetzt; sie zeigt nur kurzfristig Wirkung und kann von schweren und anhaltenden Zytopenien begleitet werden (Vannucchi und Harrison 2017).

Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf in der Myelofibrose ist nach wie vor hoch, da eine kurative Therapieoption (Stammzelltransplantation) nur für sehr wenige Patienten infrage kommt und die einzige bisher zugelassene symptomorientierte Therapieoption Ruxolitinib den therapeutischen Bedarf nicht allumfassend deckt. Es herrscht weiterhin ein Bedarf an Therapieoptionen, welche die Splenomegalie, die Symptomlast, Zytopenien, die reduzierte Lebensqualität und den Krankheitsprogress verzögern/verhindern und damit verbunden das Überleben verlängern (Griesshammer et al. 2018; Harrison et al. 2017a).

Für MF-Patienten mit Splenomegalie oder krankheitsbedingten Symptomen, die nicht für einen kurativen Ansatz geeignet sind, stellt der JAK1/2-Inhibitor Ruxolitinib als bisher einzige in Deutschland zugelassene medikamentöse Behandlungsoption die Standardbehandlung dar. Dennoch besteht ein therapeutischer Bedarf an weiteren Behandlungsoptionen für diese Patienten – insbesondere für diejenigen, die nicht, unzureichend oder nicht mehr auf Ruxolitinib ansprechen oder eine Intoleranz gegenüber Ruxolitinib zeigen.

Bei etwa jedem vierten PMF-Patienten liegt als Folge der Erkrankung die Thrombozytenzahl unter $100 \times 10^9/l$ (Tefferi et al. 2012). Ruxolitinib kann in Patienten mit einer Thrombozytenzahl zwischen 50 und $100 \times 10^9/l$ zwar eingesetzt werden, jedoch mit verringerter Startdosis. Das Milz- und Symptomansprechen mit Ruxolitinib ist bei diesen Patienten geringer, die Therapieabbruchraten sind höher (Al-Ali et al. 2020; Palandri et al. 2020a; Talpaz et al. 2013; Verstovsek et al. 2012). So erreichten in der Phase-IIIb-Studie JUMP zwei Drittel der Gesamtpopulation (66,5 %) mit Ruxolitinib nach 96 Wochen eine Reduktion der Milzgröße um

mindestens 50 %, bei den Patienten mit geringer Thrombozytenzahl ($50 - 100 \times 10^9/l$) waren es 29,4 %. Eine klinisch relevante Verbesserung der Symptomlast nach 48 Wochen erreichten 30,6 % der Patienten mit geringer Thrombozytenzahl im Vergleich zu 54,6 % der Patienten mit einer Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$ (Al-Ali et al. 2020). Für MF-Patienten mit einer Thrombozytenzahl unter $50 \times 10^9/l$ ist Ruxolitinib nicht indiziert (Novartis Europharm Limited 2020). Aus den genannten Gründen besteht für thrombozytopenen Patienten der Bedarf nach alternativen Behandlungsoptionen.

Ein besonders hoher therapeutischer Bedarf besteht auch für Patienten, die nicht mehr mit Ruxolitinib behandelt werden. Dies betrifft Patienten, die nicht, unzureichend oder nicht mehr auf Ruxolitinib ansprechen sowie Patienten, die eine Intoleranz gegenüber Ruxolitinib aufweisen (Abdelrahman et al. 2015; Al-Ali et al. 2020; Palandri et al. 2020a). In dieser Situation steht keine Therapieoption für die schwerkranken Patienten zur Verfügung. Nach Abbruch einer Ruxolitinib-Therapie beträgt das mediane Überleben nur 6 bis 16 Monate (Kuykendall et al. 2017; Kuykendall et al. 2018; Mascarenhas et al. 2020; Newberry et al. 2017; Schain et al. 2019), was den dringenden Bedarf an weiteren Therapieoptionen verdeutlicht.

Ein Ansprechen auf Ruxolitinib wird typischerweise innerhalb der ersten drei bis sechs Monate nach Therapiebeginn beobachtet (Harrison et al. 2012; Harrison et al. 2020a; Verstovsek et al. 2012). Für Patienten, bei denen nach diesem Zeitraum keine Verringerung der Milzgröße oder Verbesserung der Symptome eingetreten ist, sollten alternative Therapien erwogen werden (Keohane et al. 2013; Novartis Europharm Limited 2020). Ein Spät-Ansprechen auf Ruxolitinib wurde in den bisherigen Studien nicht relevant beschrieben (Harrison et al. 2016; Verstovsek et al. 2017). Die Beurteilung des Ansprechens erfolgt hier nach den IWG-MRT/ELN-Konsensus-Kriterien (Tefferi et al. 2013).

Verschiedene Nebenwirkungen können auf eine Intoleranz gegenüber Ruxolitinib hindeuten. Die am häufigsten berichteten hämatologischen Nebenwirkungen unter Ruxolitinib-Therapie sind Anämie (83,8 %) und Thrombozytopenie (80,5 %), die drei am häufigsten auftretenden nicht-hämatologischen Nebenwirkungen sind Blutergüsse (33,3 %), andere Blutungen (einschließlich Nasenbluten, postprozedurale Blutungen und Hämaturie; 24,3 %) und Schwindel (21,9 %) (Novartis Europharm Limited 2020). Besondere Vorsichtsmaßnahmen gelten bezüglich Myelosuppression, Infektionen, Herpes zoster, progressiver multifokaler Leukenzephalopathie, nicht-melanozytärem Hautkrebs und Lipidanomalien/-erhöhungen (Novartis Europharm Limited 2020).

Die Abbruchrate der Ruxolitinib-Behandlung lag in den Zulassungsstudien COMFORT-I und COMFORT-II bei etwa 50 % nach drei Jahren (Cervantes et al. 2013; Verstovsek et al. 2013). Gemäß den 3- und 5-Jahres-Follow-up-Daten der Studien COMFORT-I und COMFORT-II brachen 25 – 35 % der Patienten Ruxolitinib aufgrund therapiebedingter unerwünschter Ereignisse ab (Harrison et al. 2016; Verstovsek et al. 2017). Das mediane Überleben nach Abbruch einer Ruxolitinib-Therapie beträgt nur 6 bis 16 Monate (Kuykendall et al. 2017; Kuykendall et al. 2018; Mascarenhas et al. 2020; Newberry et al. 2017; Schain et al. 2019). Dies zeigt auf, dass ein hoher Bedarf nach einer weiteren Therapieoption zusätzlich zu Ruxolitinib besteht.

Fazit zum therapeutischen Bedarf

Die Myelofibrose ist eine schwerwiegende Erkrankung, die mit erheblicher Morbidität, Mortalität und Einschränkung der Lebensqualität verbunden ist. Als einzig kurativer Therapieansatz steht die allogene Stammzelltransplantation zur Verfügung. Diese ist jedoch mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität verbunden und kommt für die Mehrheit der MF-Patienten aufgrund von Alter und Komorbiditäten nicht infrage. Der JAK1/2-Inhibitor Ruxolitinib ist das bisher einzige in Deutschland zugelassene Arzneimittel zur Behandlung der Myelofibrose, das die hohe Morbiditätslast und die damit verbundene reduzierte Lebensqualität adressiert. Trotz der Verfügbarkeit von Ruxolitinib besteht ein hoher Bedarf an weiteren wirksamen und zugelassenen Therapien für Patienten mit Myelofibrose. Besonders Patienten, die nicht, unzureichend oder nicht mehr auf Ruxolitinib ansprechen, eine Intoleranz gegenüber Ruxolitinib aufweisen oder unter Ruxolitinib einen Krankheitsprogress erleiden, benötigen eine wirksame und sichere Therapieoption. Außerdem besteht ein hoher therapeutischer Bedarf für Patienten mit geringen Thrombozytenzahlen, bei denen Ruxolitinib nur mit reduzierter Startdosis eingesetzt werden kann.

Fedratinib deckt einen wichtigen Aspekt des therapeutischen Bedarfs

Wie Ruxolitinib wirkt auch Fedratinib unabhängig vom *JAK2V617F*-Mutationsstatus, da Fedratinib JAK2 unabhängig davon, ob JAK2 selbst oder ein im Signalweg vorgelagerter JAK2-aktivierender Faktor mutiert ist, bindet und inhibiert (Pardanani et al. 2015).

Im Gegensatz zum JAK1/2-Inhibitor Ruxolitinib hemmt Fedratinib innerhalb der Familie der Janus-assoziierte Kinasen spezifisch JAK2 (Quintás-Cardama et al. 2010; Wernig et al. 2008). Abweichend von Ruxolitinib, das JAKs durch die Bindung an die Adenosintriphosphat (ATP)-Bindestelle der Kinasedomäne hemmt, bindet Fedratinib zusätzlich und mit hoher Affinität auch an die Substratbindungsstelle (Kesarwani et al. 2015). Daher ist eine Wirkung von Fedratinib grundlegend auch dann möglich, wenn kein Ansprechen auf Ruxolitinib erreicht werden kann (Kesarwani et al. 2015). Außerdem unterbindet Fedratinib durch die duale Bindeaktivität die Selektion resistenter Mutationen (Kesarwani et al. 2015). Durch das von Ruxolitinib abweichende Hemmspektrum, auch in Bezug auf Kinasen außerhalb der JAK-Familie (Zhou et al. 2014), kann Fedratinib auch bei Patienten wirksam sein, die auf Ruxolitinib nicht (mehr) ansprechen oder die Ruxolitinib nicht tolerieren.

Während bei MF-Patienten mit einer Thrombozytenzahl zwischen 50 und $100 \times 10^9/l$ eine reduzierte Startdosis von Ruxolitinib indiziert ist (Novartis Europharm Limited 2020), kann Fedratinib auch bei diesen Patienten mit der Standarddosierung gemäß Fachinformation von 400 mg einmal täglich eingesetzt werden und ein volles Wirkspektrum entfalten (Celgene Europe B.V. 2021).

Fedratinib ist der erste zugelassene Wirkstoff, für den positive Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus prospektiven klinischen Studien sowohl für JAK-Inhibitor-naïve (Studie JAKARTA; Pardanani et al. 2015; Talpaz und Kiladjian 2020) als auch für Ruxolitinibvorbehandelte Patienten (Studie JAKARTA2; Harrison et al. 2017b; Harrison et al. 2020b)

vorliegen, mit bedeutsamen Milz- und Symptomansprechraten sowie ausgewogener Sicherheitsdatenlage. Ein Milzansprechen¹ zeigten 37 % der JAK-Inhibitor-naïven Patienten und 31 % der zuvor mit Ruxolitinib behandelten Patienten, ein Symptomansprechen² zeigten 40 % bzw. 27 % (Talpez und Kiladjian 2020; Harrison et al. 2020b). Fedratinib ist eine zugelassene und wirksame Therapiealternative zu der bis vor kurzem einzigen zugelassenen Behandlungsoption Ruxolitinib. Fedratinib adressiert einen großen ungedeckten therapeutischen Bedarf bei der Behandlung der Myelofibrose. Dies gilt insbesondere für Patienten mit fehlendem oder unzureichendem Ansprechen auf Ruxolitinib, Verlust des Ansprechens oder Intoleranz gegenüber Ruxolitinib.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die Myelofibrose ist eine seltene Erkrankung, entsprechend ist die Datenlage zur Epidemiologie (insbesondere in Deutschland) limitiert. Daher werden für die Darstellung der Prävalenz und Inzidenz der Myelofibrose internationale Literaturquellen herangezogen.

Das Anwendungsgebiet von Fedratinib umfasst verschiedene Spezifikationen der Myelofibrose: PMF, Post-ET-MF und Post-PV-MF. In vielen Quellen werden diese Spezifikationen nicht explizit genannt. Im Folgenden wird die Bezeichnung „Myelofibrose“, wenn nicht anders angegeben, als Summe von primärer und sekundärer Myelofibrose verstanden, insbesondere für die epidemiologischen Berechnungen.

¹ Reduktion des Milzvolumens um ≥ 35 % zum Ende von Zyklus 6 (Woche 24) gegenüber Baseline, bestimmt mittels Magnetresonanz- oder Computertomografie (MRT/CT)

² Reduktion um ≥ 50 % im Gesamtsymptomscore (TSS) zum Ende von Zyklus 6 (Woche 24) gegenüber Baseline, bestimmt mit dem modifizierten Fragebogen Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF)

Für die Abschnitte 3.2.3 bis 3.2.5 werden folgende Quellen herangezogen:

- Literatur, identifiziert über orientierende Literaturrecherchen
- Nutzendossier zu Ruxolitinib im Anwendungsgebiet Myelofibrose (Novartis Pharma GmbH 2014)
- Versorgungsforschungsanalyse „Analyse zur Prävalenzbestimmung von erwachsenen Patienten mit Myelofibrose“, in Auftrag gegeben von der Celgene GmbH, um Angaben aus dem deutschen Versorgungsalltag zu ermitteln. Die Analyse ist eine repräsentative deutschlandweite Datenerhebung zu MF-Patienten, die retrospektiv anhand von Patientenakten an den teilnehmenden Zentren durchgeführt wurde. Die Beobachtungsperiode war das erste Halbjahr 2020. Die repräsentative Stichprobe umfasst 504 erwachsene MF-Patienten aus 48 versorgungsrelevanten Zentren in ganz Deutschland, davon zwei Universitätskliniken, 18 nicht-universitäre Kliniken sowie 28 hämato-onkologische Praxen. Die Dokumentation ist dem Dossier als Referenz beigelegt (OncologyInformationService 2020).

Inzidenz der Myelofibrose

Zur Inzidenz der Myelofibrose wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt.

Für die Inzidenz der Myelofibrose in Deutschland liegen keine aktuellen Zahlen vor. Die Onkopedia-Leitlinie zur PMF nennt als Anhaltspunkt eine jährliche Inzidenzrate von 0,5 – 1,5 Fällen pro 100.000 Einwohner (Griesshammer et al. 2018). Die Grundlage für diese Spanne ist eine Publikation aus dem Jahr 2000 (Tefferi 2000), die wiederum auf Erhebungen aus den USA und dem Vereinigten Königreich beruht. Speziell für Deutschland liegt eine Arbeit aus dem Jahr 2009 vor, in der Daten von 37 hämato-onkologischen Zentren in Baden-Württemberg, Hessen, Rheinland-Pfalz und dem Saarland aus den Jahren 1998 bis 2000 ausgewertet wurden (Rohrbacher et al. 2009); für PMF wurde dabei eine rohe Inzidenzrate von 0,37 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr ermittelt.

In internationalen Quellen werden für verschiedene Erhebungszeiträume und Regionen für Myelofibrose Inzidenzraten zwischen 0,1 und 2,0 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr berichtet (Tabelle 3-5). Es sind keine erheblichen Unterschiede zwischen verschiedenen Weltregionen ersichtlich, sodass angenommen wird, dass die Werte auf Deutschland übertragbar sind. In der Mehrheit der Quellen zur Inzidenz wird die PMF betrachtet, oft in Abgrenzung zur PV und ET. In einer Publikation aus den USA (Mehta et al. 2014) werden Inzidenzraten für einzelne Formen der Myelofibrose gesondert dargestellt: PMF (0,78 – 1,16 pro 100.000 Einwohner pro Jahr), Post-PV-MF (0,12 – 0,42 pro 100.000 Einwohner pro Jahr) und Post-ET-MF (0,22 – 0,36 pro 100.000 Einwohner pro Jahr). Diese Daten deuten darauf hin, dass die Myelofibrose in der Mehrzahl der Fälle eine PMF ist.

Tabelle 3-5: Angaben zur Inzidenz der Myelofibrose

Referenz	Inzidenzrate (Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr)	Erkrankung	Region / Land
Europa			
Moulard et al. 2014	0,1 – 1,0	MF	Europäische Union
Roaldsnes et al. 2017	0,2 – 0,5	MF	Norwegen
Johansson et al. 2004	0,3	PMF	Göteborg / Schweden
Moulard et al. 2012	0,3 – 1,9	MF	Europäische Union
Phekoo et al. 2006	0,4	PMF	Südost-England
Rohrbacher et al. 2009	0,4	PMF	Südwest-Deutschland (Baden-Württemberg, Hessen, Rheinland-Pfalz, Saarland)
Maynadié et al. 2011	0,4	PMF	Côte d’Or / Frankreich
Girodon et al. 2009	0,5	PMF	Côte d’Or / Frankreich, auf europ. Bevölkerung standardisiert
HMRN 2020a	0,5	MF	UK
Hultcrantz et al. 2020	0,5	PMF	Schweden
De Muro et al. 2017	0,5 – 1,0	PMF	Latium / Italien
Socialstyrelsen 2020	0,7 – 1,0 (Frauen) 1,0 – 1,5 (Männer)	MF	Schweden
Hemminki et al. 2009	1,8	MF	Schweden
Rest der Welt			
Deadmond und Smith-Gagen 2015	0,3	PMF	USA
Srouf et al. 2016	0,3	PMF	USA
Byun et al. 2017	0,4	PMF	Südkorea
Heppner et al. 2019	0,8	PMF	Calgary / Kanada
Mehta et al. 2014	0,8 – 1,3	PMF	USA (zwei Krankenversicherungen)
Mehta et al. 2014	1,2 – 2,0	PMF + Post-ET-MF + Post-PV-MF	USA (zwei Krankenversicherungen)
Weltweit oder Region nicht spezifiziert			
Anderson und McMullin 2014 (Review)	0,2 – 1,0	PMF	verschiedene
Titmarsh et al. 2014 (systematischer Review / Meta-Analyse, gepoolte Daten)	0,5	PMF	verschiedene

Referenz	Inzidenzrate (Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr)	Erkrankung	Region / Land
Tefferi 2000, Griesshammer et al. 2018 (Review)	0,5 – 1,5	PMF	Basierend auf Angaben aus den USA und dem UK, 1976 – 1997
Orphanet 2019, Orphanet 2020	1,0	PMF	nicht berichtet
Spanne aus allen Quellen: 0,1 – 2,0 pro 100.000 Einwohner pro Jahr			
Alle Angaben gerundet auf eine Nachkommastelle. ET: Essentielle Thrombozythämie; HMRN: Haematological Malignancy Research Network; PMF: Primäre Myelofibrose; PV: Polycythaemia Vera; UK: Vereinigtes Königreich; USA: Vereinigte Staaten von Amerika			

Unter Verwendung der **Spanne von 0,1 – 2,0 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr** für die Inzidenz der Myelofibrose gemäß Literatur und der prognostizierten Wohnbevölkerung in Deutschland für 2021 (83.495.000 Einwohner; Statistisches Bundesamt 2020b) ergibt sich eine Spanne von **83 – 1.670 Neuerkrankungen**.

Prävalenz der Myelofibrose

Literatur

Zur Prävalenz der Myelofibrose wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt.

Für die Prävalenz der Myelofibrose in Deutschland liegen keine aktuellen Zahlen vor. In der internationalen Literatur finden sich verschiedene Abschätzungen zur Prävalenz der Myelofibrose, wobei sich die verschiedenen Untersuchungen unter anderem in der Methodik, dem Erfassungszeitraum, der Region und der Art der Erkrankung (PMF oder Myelofibrose ohne Einschränkung auf PMF) unterscheiden. Für Myelofibrose werden in der Literatur Prävalenzraten zwischen 0,5 und 9 Fällen pro 100.000 Einwohner berichtet (Tabelle 3-6). Es sind keine erheblichen Unterschiede zwischen verschiedenen Weltregionen ersichtlich, sodass angenommen wird, dass die Werte auf Deutschland übertragbar sind.

In einer Publikation aus den USA werden Prävalenzraten für einzelne Formen der Myelofibrose gesondert dargestellt: PMF (1,3 – 2,3 pro 100.000 Einwohner), Post-PV-MF (0,3 – 0,7 pro 100.000 Einwohner) und Post-ET-MF (0,5 – 1,1 pro 100.000 Einwohner) (Mehta et al. 2014). Diese Daten deuten darauf hin, dass die Myelofibrose in der Mehrzahl der Fälle eine PMF ist. Dies bestätigen Daten, die im Rahmen des europäischen Registers ERNEST (European Registry for Myeloproliferative Neoplasms: towards a better understanding of Epidemiology, Survival and Treatment) erhoben wurden: Von 1.209 MF-Patienten aus 5 Ländern, darunter Deutschland, mit einem medianen Alter von 66 Jahren, waren 61 % an PMF, 20 % an Post-ET-MF und 19 % an Post-PV-MF erkrankt (Barbui et al. 2014).

Tabelle 3-6: Angaben zur Prävalenz der Myelofibrose

Referenz	Prävalenzrate (Fälle pro 100.000 Einwohner)	Erkrankung	Region / Land
Deutschland			
Analyse zur Prävalenzbestimmung von erwachsenen Patienten mit Myelofibrose (OncologyInformationService 2020)	8,0	Myelofibrose (PMF, Post-ET-MF, Post-PV-MF)	Deutschland
Europa			
Moulard et al. 2012	0,5	MF	Europäische Union, RARECARE-Projekt
Moulard et al. 2012	0,5 – 9,0	MF	Europäische Union
Moulard et al. 2012	0,9	MF	UK, THIN Database
HMRN 2020b	1,3 – 2,6 ^a	MF	UK
Roaldsnes et al. 2017	3,0	MF	Norwegen
European Medicines Agency 2020a; European Medicines Agency 2020b; European Medicines Agency 2020c	5,0	PMF + Post-ET-MF + Post-PV-MF	Bestätigung des Orphan-Drug-Status für Fedratinib
European Medicines Agency 2016a	6,0	MF	Anerkennung des Orphan-Drug-Status für Imetelstat
European Medicines Agency 2016b	< 10	MF	Anerkennung des Orphan-Drug-Status für IMG-7289
Rest der Welt			
Byun et al. 2017	0,7	PMF	Südkorea
Mehta et al. 2014	1,3 – 2,3	PMF	USA
Mehta et al. 2014	2,1 – 3,8	PMF + Post-PV-MF + Post-ET-MF	USA
Weltweit oder Region nicht spezifiziert			
Orphanet 2019	1,0 – 9,0	PMF	nicht berichtet
Anderson und McMullin 2014	1,8 – 4,1	PMF	verschiedene
Titmarsh et al. 2014	1,8 – 4,1	PMF	verschiedene
Orphanet 2020	3,0	PMF	nicht berichtet
Spanne aus allen Quellen: 0,5 – 9,0 pro 100.000 Einwohner			
Alle Angaben gerundet auf eine Nachkommastelle. a: 3-Jahres-Prävalenz und 10-Jahres-Prävalenz ET: Essentielle Thrombozythämie; HMRN: Haematological Malignancy Research Network; MF: Myelofibrose; PMF: Primäre Myelofibrose; PV: Polycythaemia Vera; UK: Vereinigtes Königreich; USA: Vereinigte Staaten von Amerika			

Unter Verwendung der **Spanne von 0,5 – 9,0 Fällen pro 100.000 Einwohner** für die Prävalenz der Myelofibrose gemäß Literatur und der prognostizierten Wohnbevölkerung in Deutschland für 2021 (83.495.000 Einwohner; Statistisches Bundesamt 2020b) ergibt sich eine Spanne von **417 – 7.515 MF-Patienten**.

Das untere Ende dieser Spanne stellt höchstwahrscheinlich eine deutliche Unterschätzung der tatsächlichen Prävalenz der Myelofibrose dar. Im Nutzendossier von 2014 zu Ruxolitinib im Anwendungsgebiet Myelofibrose legte der pharmazeutische Unternehmer dar, dass im Dezember 2013 – als Ruxolitinib nur für Myelofibrose zugelassen war – für 1.614 Versicherte in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) Ruxolitinib verschrieben wurde (Novartis Pharma GmbH 2014). Entsprechend hat der G-BA im Beschluss vom 06.11.2014 eine Zahl von ca. 1.600 GKV-Patienten als Untergrenze für die Zielpopulation von Ruxolitinib im Anwendungsgebiet Myelofibrose festgesetzt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).

Versorgungsforschungsanalyse

Zur Abschätzung der Prävalenz der Myelofibrose in Deutschland hat die Celgene GmbH eine Versorgungsforschungsanalyse in Auftrag gegeben. Auf Basis einer für Deutschland repräsentativen Stichprobe von 504 erwachsenen MF-Patienten aus 48 versorgungsrelevanten Zentren wurde eine Prävalenz der Myelofibrose in Deutschland im Erhebungsjahr 2020 von **6.629 Patienten** ermittelt. Dies entspricht einer Prävalenzrate von acht Fällen pro 100.000 Einwohner (OncologyInformationService 2020). Die Zahl liegt im oberen Bereich der Spanne, die aus der Literatur ermittelt wurde (Tabelle 3-6).

Da die Versorgungsforschungsanalyse aktueller ist als die meisten herangezogenen Literaturquellen und zudem im Gegensatz zur Literatur direkt die Situation in Deutschland beschreibt, basiert die Berechnung der Zielpopulation von Fedratinib in Abschnitt 3.2.4 auf dem Ergebnis der Versorgungsforschungsanalyse.

Alters- und geschlechtsspezifische Angaben zur Myelofibrose

Die Myelofibrose betrifft vornehmlich Patienten in hohem Alter. Gemäß der Literatur liegt in Europa das mittlere Erkrankungsalter je nach Quelle zwischen 61 und 72 Jahren. Männer sind etwas häufiger von der Erkrankung betroffen als Frauen (Anteil männlicher Patienten: 54 – 65 %). In Tabelle 3-7 sind Daten aus Publikationen aufgelistet, in denen jeweils für ein großes Patientenkollektiv (über 100 Patienten) Angaben zum medianen Alter und zur Geschlechterverteilung berichtet werden. Es sind keine erheblichen Unterschiede zwischen verschiedenen Weltregionen ersichtlich, sodass angenommen wird, dass die Werte auf Deutschland übertragbar sind.

Die für Deutschland repräsentative Stichprobe in der Versorgungsforschungsanalyse zur Prävalenzbestimmung von erwachsenen Patienten mit Myelofibrose bestätigt dies. Bei den 504 MF-Patienten in der Stichprobe betrug das mediane Erkrankungsalter 70 Jahre, der Anteil der Männer belief sich auf 63 % (OncologyInformationService 2020).

Tabelle 3-7: Geschlechterverteilung und medianes Erkrankungsalter für Myelofibrose, Vollpublikationen mit einem repräsentativen Patientenkollektiv von mindestens 100 Patienten (ohne klinische Studien)

Referenz	Medianes Alter (Jahre)	Anteil Männer	Erkrankung	Region / Land	N
Deutschland					
Analyse zur Prävalenzbestimmung von erwachsenen Patienten mit Myelofibrose (OncologyInformationService 2020)	70	63 %	MF (PMF, Post-ET-MF, Post-PV-MF)	Deutschland	504
Europa					
Vannucchi et al. 2013	61	61 %	PMF	Europa	483
Cervantes et al. 2009	64	59 %	PMF	Frankreich, Italien, Spanien, UK	1.054
Cervantes et al. 2012	66	59 %	PMF	Frankreich, Italien, Spanien, UK	802
Landgren et al. 2008	69	55 %	MF	Schweden	1.172
Mead et al. 2019	70	nicht berichtet	MF	UK	200
De Muro et al. 2017	71	59 %	PMF	Latium / Italien	214
Roaldsnes et al. 2017	72	58 %	MF	Norwegen	427
Devos et al. 2015	nicht berichtet ^a	54 %	MF	Belgien	250
Rest der Welt					
Vannucchi et al. 2013	63	65 %	PMF	USA	396
Tefferi et al. 2012	65	62 %	PMF	USA	1.000
Masarova et al. 2018	65	61 %	MF	USA	1.269
Mitra et al. 2013	66	63 %	MF	USA	180
Yi et al. 2014	67 (Mittelwert)	64 %	PMF	USA	490
Srouf et al. 2016	70	65 % ^b	PMF	USA	2.988
Alle Angaben gerundet auf ganze Zahlen. a: in der Publikation berichtet: 61 % der Patienten über 65 Jahre b: in der Publikation berichtet: Verhältnis Männer:Frauen = 1,82 MF: Myelofibrose; PMF: Primäre Myelofibrose; UK: Vereinigtes Königreich; USA: Vereinigte Staaten von Amerika					

Unsicherheit

Die Myelofibrose ist eine seltene Erkrankung, sodass die Datenlage zur Inzidenz und Prävalenz limitiert ist. Angaben in der internationalen Literatur sind möglicherweise nur eingeschränkt auf Deutschland übertragbar. Eine weitere Limitation in der Literatur betrifft die Definition und Diagnostik der Erkrankung – viele Quellen beziehen sich auf PMF und unterschätzen damit tendenziell die Zahl aller MF-Patienten (inkl. Post-PV-MF und Post-ET-MF), andere Quellen gehen auf Myelofibrose ohne genauere Spezifikation ein. Zudem bestehen Unsicherheiten bezüglich Methodik der Datenerhebung sowie der jeweils betrachteten Zeiträume. Aufgrund der limitierten Datenlage ist die Abschätzung der epidemiologischen Angaben für Myelofibrose mit Unsicherheiten behaftet.

Als bestverfügbare Quelle für epidemiologische Daten zur Myelofibrose in Deutschland liegen die Ergebnisse der repräsentativen Versorgungsforschung „Analyse zur Prävalenzbestimmung von erwachsenen Patienten mit Myelofibrose“ vor. Diese Daten sind aktuell (erstes Halbjahr 2020) und direkt im deutschen Versorgungskontext erhoben worden. Die Ergebnisse bestätigen, dass die anhand der Literatur ermittelten Spannen in der Größenordnung plausibel sind.

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. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die dargestellte Spanne zur Inzidenz und Prävalenz der Myelofibrose ist aufgrund der Unterschiede zwischen den verschiedenen zugrunde gelegten Quellen relativ breit. Publikationen, in denen Werte für mehrere Jahre oder Zeiträume berichtet werden, zeigen Schwankungen zwischen einzelnen Zeiträumen ohne eindeutige Tendenz für wesentliche Änderungen.

Für die kommenden Jahre wird vereinfachend davon ausgegangen, dass sich die Fallzahlen weiterhin innerhalb dieser Spanne bewegen (siehe Tabelle 3-8). Diese Vereinfachung gilt unter der Annahme, dass sich die Inzidenz- und Prävalenzraten der Myelofibrose sowie die Bevölkerungszahl in den nächsten Jahren nicht wesentlich verändern werden. Längerfristig ist aufgrund des demographischen Wandels (Alterung der Gesellschaft) mit höheren Fallzahlen zu rechnen, da die Myelofibrose eine Krankheit des hohen Alters ist.

Tabelle 3-8: Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz der Myelofibrose für die Jahre 2021 – 2026

Jahr	Inzidenz ^a	Prävalenz ^b
2021	83 – 1.670	6.629 (417 – 7.515)
2022	83 – 1.670	6.629 (417 – 7.515)
2023	83 – 1.670	6.629 (417 – 7.515)
2024	83 – 1.670	6.629 (417 – 7.515)
2025	83 – 1.670	6.629 (417 – 7.515)
2026	83 – 1.670	6.629 (417 – 7.515)

a: Fortschreibung der im Abschnitt 3.2.3 anhand der Literatur ermittelten Werte auf die folgenden Jahre
b: Fortschreibung der im Abschnitt 3.2.3 dargestellten Werte auf die folgenden Jahre: Plausibelster Wert aus der Versorgungsforschungsanalyse zur Prävalenzbestimmung von erwachsenen Patienten mit Myelofibrose“ (OncologyInformationService 2020), Spanne ermittelt anhand der Literatur.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Fedratinib Grundgesamtheit	2.776 – 4.807	2.438 – 4.223
Fedratinib Teilpopulation 1	847 – 4.087	744 – 3.590
Fedratinib Teilpopulation 2	721 – 1.929	633 – 1.694
Fedratinib ist indiziert für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind (Teilpopulation 1) oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden (Teilpopulation 2) ET: Essentielle Thrombozythämie; JAK: Janus-assoziierte Kinase; MF: Myelofibrose; PMF: primäre Myelofibrose; PV: Polycythaemia Vera		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Fedratinib ist indiziert für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind (Teilpopulation 1) oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden (Teilpopulation 2).

Das Anwendungsgebiet von Fedratinib ist auf erwachsene MF-Patienten beschränkt. Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sind somit nicht Teil des Anwendungsgebiets. Die Myelofibrose ist eine Erkrankung des hohen Alters mit einem medianen Erkrankungsalter zwischen 61 und 72 Jahren (siehe Abschnitt 3.2.3). Bei Kindern und Jugendlichen ist die Erkrankung extrem selten, es sind bislang weltweit nur wenige Einzelfälle beschrieben worden (Barbui 2012, Hofmann 2015). Daher werden Patienten unter 18 Jahren in der Berechnung der Zielpopulation nicht berücksichtigt; die dadurch entstehende Unsicherheit wird als unwesentlich eingestuft.

Die Anzahl der Patienten, die zum Zeitpunkt der Markteinführung von Fedratinib für die Behandlung infrage kommen, wird im Folgenden in mehreren Schritten ermittelt. Dabei wird zunächst die Anzahl der Patienten bestimmt, die für das gesamte Anwendungsgebiet von Fedratinib infrage kommen (Grundgesamtheit). Als Zusatzinformation wird anschließend aus der Grundgesamtheit die Patientenzahl für die beiden Teilpopulationen abgeleitet; dabei wird

Teilpopulation 2 als Basis genutzt, um Teilpopulation 1 herzuleiten. Abbildung 3-7 zeigt das prinzipielle Vorgehen.

Für die einzelnen Rechenschritte werden die Zahlen nicht gerundet, die dargestellten Patientenzahlen sind jedoch jeweils kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet. Daher sind Rundungsdifferenzen möglich. Die Rechenschritte sind auch in einer Excel-Tabelle dargestellt und dem Dossier als Quelle hinzugefügt (Celgene GmbH 2021).

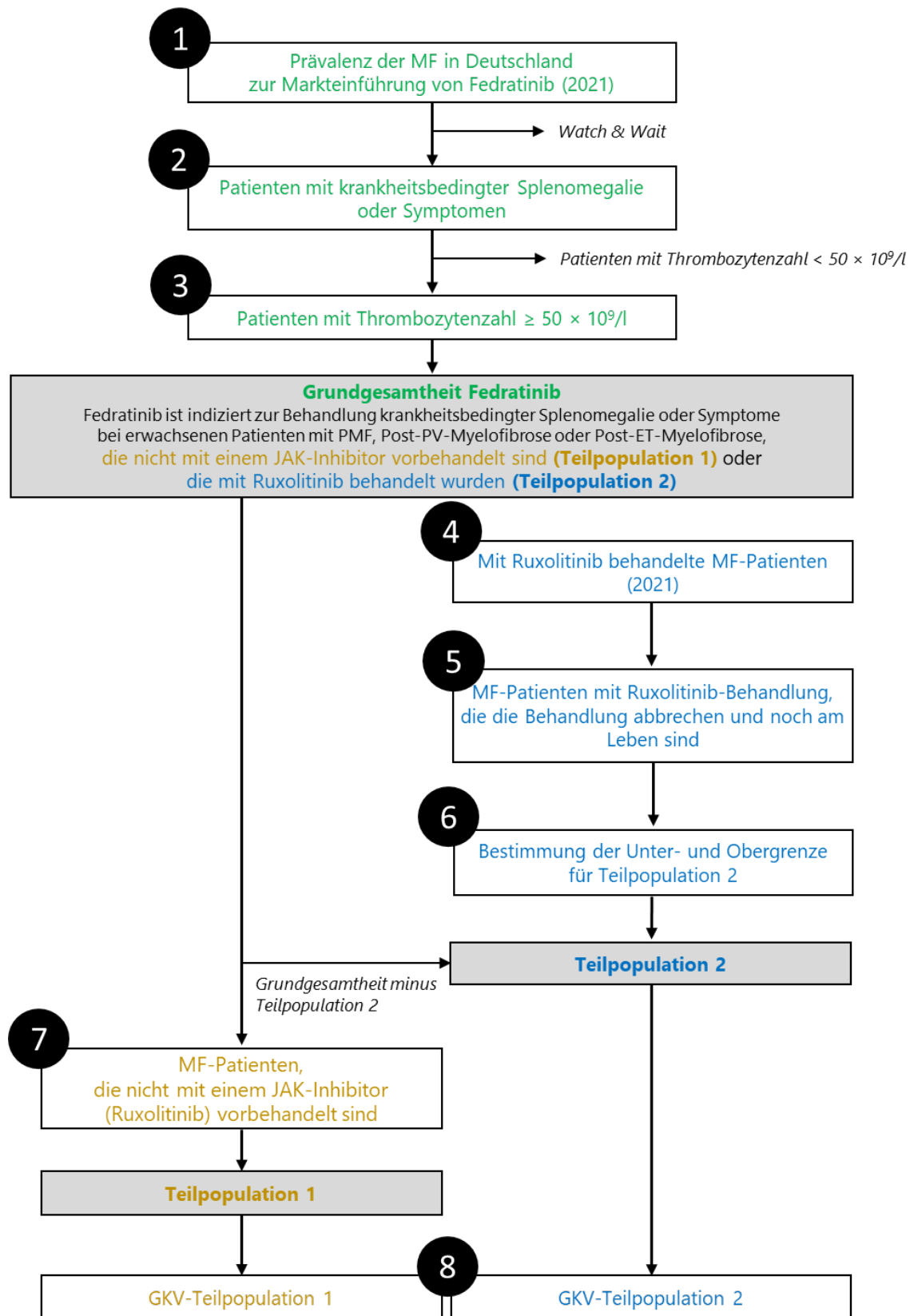


Abbildung 3-7: Herleitung der Zielpopulation für Fedratinib

ET: Essentielle Thrombozythämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; JAK: Janus-assoziierte Kinase; MF: Myelofibrose; PV: Polycythaemia Vera

Grundgesamtheit Fedratinib (Schritte 1 – 3)

Um die Grundgesamtheit aller Patienten abzuschätzen, die gemäß Fachinformation für eine Behandlung mit Fedratinib infrage kommen, wird auf Basis der Prävalenz der Myelofibrose in Deutschland im Jahr 2021 (Schritt 1) eine Eingrenzung auf die Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen (Schritt 2) sowie mit einer Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9/l$ (Schritt 3) vorgenommen. Nicht berücksichtigt wird die allogene Stammzelltransplantation, da diese Therapieoption nur für wenige MF-Patienten infrage kommt und für diese Berechnung als vernachlässigbar anzusehen ist (Griesshammer et al. 2018).

Schritt 1: Prävalenz der MF in Deutschland zur Markteinführung von Fedratinib (2021)

Die bestverfügbare Abschätzung der Prävalenz der Myelofibrose in Deutschland ist das Ergebnis der Versorgungsforschungsanalyse zur Prävalenzbestimmung von erwachsenen Patienten mit Myelofibrose, in der anhand einer repräsentativen Stichprobe eine Prävalenz von **6.629 Patienten** ermittelt wurde (OncologyInformationService 2020; siehe Abschnitt 3.2.3). Dieser Wert wird den folgenden Berechnungen zugrunde gelegt.

Fazit Schritt 1: 6.629 MF-Patienten in Deutschland

Schritt 2: Eingrenzung auf MF-Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen

Die Angabe zur Prävalenz der Myelofibrose in Schritt 1 bezieht sich auf alle MF-Patienten ohne weitere Spezifizierungen. Fedratinib ist jedoch nur für diejenigen MF-Patienten angezeigt, bei denen krankheitsbedingte Splenomegalie oder Symptome auftreten. Daher muss die Zahl um den Anteil der MF-Patienten verringert werden, bei denen keine krankheitsbedingte Splenomegalie und keine Symptome auftreten.

Für diese Patienten ist gemäß Leitlinien „Watch & Wait“ die Therapie der Wahl (Griesshammer et al. 2018; siehe Abschnitt 3.2.2). Der Anteil der MF-Patienten mit „Watch & Wait“ spiegelt somit den Anteil der Patienten wider, die keine krankheitsbedingte Splenomegalie und keine Symptome aufweisen und daher nicht in das Anwendungsgebiet von Fedratinib fallen.

Gemäß der Versorgungsforschungsanalyse „Analyse zur Prävalenzbestimmung von erwachsenen Patienten mit Myelofibrose“ beläuft sich der Anteil der MF-Patienten in Deutschland mit „Watch & Wait“ auf 32 % bis 34 % (OncologyInformationService 2020). Eine weitere Quelle für Deutschland ist eine Analyse aus dem MPN-Register der Studienallianz Leukämie (SAL-MPN), in der für 62 von 146 Patienten mit PMF, Post-ET-MF oder Post-PV-MF (42,5 %) die Behandlung Watch & Wait war (Kaifie et al. 2016). Zudem liegen Ergebnisse einer im Vereinigten Königreich durchgeführten prospektiven Real-World-Studie (REALISM UK) mit 200 MF-Patienten vor (Mead et al. 2019). Bei 47,0 % der Patienten (94/200) wurde zunächst die Therapieentscheidung „Watch & Wait“ getroffen. Bezogen auf die Zahl der Therapieentscheidungen betrug der Anteil für „Watch & Wait“ 26,2 % (107/409).

Zusammengenommen liegt somit der Anteil der MF-Patienten mit „Watch & Wait“ zwischen 26,2 % und 47,0 %. Entsprechend wird gefolgert, dass der Anteil der MF-Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen (= nicht Watch & Wait) mindestens 53,0 % (100 % – 47,0 %) und höchstens 73,8 % (100 % – 26,2 %) beträgt.

Fazit Schritt 2: Anwendung des Anteils von 53,0 – 73,8 % auf die Zahl von 6.629 MF-Patienten in Deutschland (Schritt 1) ergibt **3.513 – 4.895** MF-Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen.

Schritt 3: Eingrenzung auf MF-Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/l$

Gemäß Fachinformation kommt Fedratinib nur für diejenigen MF-Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen infrage, die zu Behandlungsbeginn eine Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9/l$ aufweisen (Celgene Europe B.V. 2021).

In der Versorgungsforschungsanalyse zur Prävalenzbestimmung von erwachsenen Patienten mit Myelofibrose lag zum Zeitpunkt der Diagnose und initialen Therapieentscheidung bei neun der 504 Patienten der repräsentativen Stichprobe (1,8 %) die Thrombozytenzahl unter $50 \times 10^9/l$. Für 53 Patienten (10,5 %) fehlt eine Angabe zur Thrombozytenzahl, für 442 Patienten (87,7 %) wurde eine Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9/l$ dokumentiert.

In der Literatur finden sich vereinzelt Angaben für repräsentative Kohorten zum Anteil der MF-Patienten mit einer Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$. In der Gesamtschau lässt sich aus der Literatur ableiten, dass der Anteil der MF-Patienten mit Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$ zwischen 11,2 % und 21,0 % liegt (siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Anteil Patienten mit Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$

Referenz	Beschreibung	Patienten mit Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$	
		Anzahl (n/N)	Anteil (%)
Analyse zur Prävalenzbestimmung von erwachsenen Patienten mit Myelofibrose (OncologyInformationService 2020)	Deutschland (Versorgungsforschungsanalyse)	Minimum: 9/504 Maximum ^a : 62/504	1,8 – 12,3 %
Devos et al. 2015	Belgien	28/250	11,2 %
Masarova et al. 2018	USA	145/1.269	11,4 %
Mesa et al. 2017	Phase-III-Studie PERSIST-1 (keine Einschränkung zur Thrombozytenzahl)	51/327	15,6 %
Mitra et al. 2013	USA	29/180	16,1 %

Referenz	Beschreibung	Patienten mit Thrombozytenzahl < 50 × 10 ⁹ /l	
		Anzahl (n/N)	Anteil (%)
Komrokji et al. 2015	Phase-II-Studie zu Pacritinib (keine Einschränkung zur Thrombozytenzahl)	7/35	20,0 %
Nutzendossier Ruxolitinib (Novartis Pharma GmbH 2014)	Deutschland (Marktforschung)	nicht berichtet	21,0 %

a: inkl. Patienten ohne Angabe zur Thrombozytenzahl
n/N: Anzahl der Patienten mit Thrombozytenzahl < 50 × 10⁹/l gemessen an der Gesamtzahl der Patienten in der Kohorte;
USA: Vereinigte Staaten von Amerika

Der Anteil Patienten mit ausreichender Thrombozytenzahl für die Behandlung mit Fedratinib ($\geq 50 \times 10^9/l$) beträgt dementsprechend mindestens **79,0 %** (100 % – 21,0 %) und maximal **98,2 %** (100 % – 1,8 %).

Fazit Schritt 3: Anwendung des Anteils von 79,0 – 98,2 % auf die Zahl von 3.513 – 4.895 Patienten (Schritt 2) ergibt eine Spanne von **2.776 – 4.807 MF-Patienten** mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen, die zu Behandlungsbeginn eine Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9/l$ aufweisen.

Zusammenfassung Grundgesamtheit Fedratinib (Schritte 1 – 3)

Aus den Schritten 1 bis 3 ergeben sich somit insgesamt **2.776 – 4.807 Patienten**, die für eine Behandlung mit Fedratinib gemäß Fachinformation infrage kommen. Dies stellt die Grundgesamtheit der Zielpopulation für Fedratinib dar.

Die Grundgesamtheit setzt sich aus den Teilpopulationen 1 und 2 zusammen. Als Zusatzinformation werden im Folgenden die Patientenzahlen in den einzelnen Teilpopulationen abgeschätzt. Hierfür wird zunächst Teilpopulation 2 ermittelt, um durch anschließende Subtraktion der Teilpopulation 2 von der Grundgesamtheit die Teilpopulation 1 abzuleiten.

Teilpopulation 2 (Schritte 4 – 6)

Für Teilpopulation 2 (MF-Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden) wird zunächst die Zahl der im Jahr 2021 mit Ruxolitinib behandelten MF-Patienten abgeschätzt (Schritt 4). Anschließend wird auf Basis von Studiendaten bestimmt, wie viele dieser Patienten die Behandlung mit Ruxolitinib abbrechen, aber noch am Leben sind und somit für eine Behandlung mit Fedratinib infrage kommen (Schritt 5). Aus den Schritten 4 und 5 werden schließlich die Unter- und Obergrenze für Teilpopulation 2 ermittelt (Schritt 6).

Schritt 4: Mit Ruxolitinib behandelte MF-Patienten (2021)

Um die Zahl der MF-Patienten abzuschätzen, die mit Ruxolitinib behandelt werden, wird als Ausgangswert die Angabe aus dem Nutzendossier von 2014 zu Ruxolitinib im Anwendungsgebiet Myelofibrose verwendet (Novartis Pharma GmbH 2014, siehe auch Abschnitt 3.2.3). Gemäß dieser Quelle wurde im Dezember 2013 – als Ruxolitinib nur für Myelofibrose zugelassen war – für 1.614 Versicherte in der GKV Ruxolitinib verschrieben. Dies entspricht einem Anteil von 0,0023 % aller am 31.12.2013 in der GKV Versicherten (69.861.000; Bundesgesundheitsministerium 2020). Die Zahl der aktuell mit Ruxolitinib behandelten MF-Patienten ergibt sich durch Multiplikation dieses Anteils mit der prognostizierten Wohnbevölkerung in Deutschland für 2021 (83.495.000 Einwohner; Statistisches Bundesamt 2020b) und beträgt 1.929.

Genauere Werte liegen nicht vor. Ein Unsicherheitsfaktor ist die lange Zeit seit Markteinführung von Ruxolitinib mit möglicherweise veränderter Marktdurchdringung. Aus aktuellen Verschreibungszahlen für Ruxolitinib lässt sich die Zahl der mit Ruxolitinib behandelten MF-Patienten nicht direkt ableiten, denn Ruxolitinib ist inzwischen auch für ein weiteres Anwendungsgebiet zugelassen (erwachsene Patienten mit PV, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind; Novartis Europharm Limited 2020). Verschreibungsdaten sind jedoch nicht nach Diagnose aufgeschlüsselt, und eine belastbare Abschätzung, welcher Anteil der Ruxolitinib-Verschreibungen in Deutschland auf das Anwendungsgebiet Myelofibrose entfällt, ist auf Basis verfügbarer Veröffentlichungen nicht möglich.

Fazit Schritt 4: In Deutschland werden **1.929 MF-Patienten** mit Ruxolitinib behandelt.

Schritt 5: MF-Patienten mit Ruxolitinib-Behandlung, die die Behandlung abbrechen und noch am Leben sind

Für eine Abschätzung, welcher Anteil der mit Ruxolitinib behandelten MF-Patienten für eine Behandlung mit Fedratinib infrage kommt, wird folgende vereinfachende Annahme getroffen: Zum Zeitpunkt der Markteinführung von Fedratinib kommen all diejenigen mit Ruxolitinib behandelten MF-Patienten für eine Behandlung mit Fedratinib infrage, die eine Behandlung mit Ruxolitinib abbrechen – beispielsweise aufgrund von Krankheitsprogress oder unerwünschter Ereignisse – und zu diesem Zeitpunkt noch am Leben sind. Es bestehen jedoch Unsicherheiten in beide Richtungen: Einerseits könnten Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt werden, eventuell auch aus anderen Gründen (fehlendes oder unzureichendes Ansprechen, Verlust des Ansprechens, Intoleranz) zu Fedratinib wechseln; andererseits ist es auch denkbar, dass einzelne Patienten, die die Behandlung mit Ruxolitinib abbrechen, nicht mehr mit Fedratinib behandelt werden können oder wollen, zum Beispiel aufgrund mangelnder körperlicher Verfassung oder ungünstiger hämatologischer Parameter. Es gibt hierzu jedoch keine praktischen Erfahrungswerte im deutschen Versorgungskontext, keine klinischen Leitlinien und keine belastbaren Zahlen. Daher wird die beschriebene Herangehensweise als geeignet erachtet, um die Zielpopulation für Fedratinib abzuschätzen.

Zur Bestimmung des Anteils der Patienten, die eine Ruxolitinib-Behandlung abbrechen und zu diesem Zeitpunkt noch am Leben sind, werden Daten aus prospektiven und retrospektiven Studien zu Ruxolitinib herangezogen, in denen ein großes und repräsentatives Patientenkollektiv (mindestens 100 MF-Patienten) mit Ruxolitinib behandelt wurde. Als Quellen dienen Vollpublikationen, in denen geeignete Daten veröffentlicht sind (Tabelle 3-11).

Je nach Studie liegt der Anteil der Patienten, die die Ruxolitinib-Behandlung abgebrochen haben und noch am Leben sind, zwischen 37,4 % (retrospektive Auswertung der nationalen Krebsregister Schwedens und Norwegens, Schain et al. 2019) und 62,8 % (finale Auswertung der Ruxolitinib-Zulassungsstudie COMFORT-II, Harrison et al. 2016).

Demnach kommen 37,4 – 62,8 % der mit Ruxolitinib behandelten MF-Patienten unmittelbar für eine Behandlung mit Fedratinib infrage.

Fazit Schritt 5: Anwendung des Anteils von 37,4 – 62,8 % auf die Zahl von 1.929 Patienten (Schritt 4) ergibt eine Spanne von **721 – 1.212 MF-Patienten**, die eine Behandlung mit Ruxolitinib abgebrochen haben und noch am Leben sind.

Tabelle 3-11: Studiendaten zu MF-Patienten, die eine Behandlung mit Ruxolitinib abgebrochen haben und noch am Leben sind

Studie/ Referenz ^a	Studientyp	Anzahl Patienten mit Ruxo- litinib- Behandlung	Patienten, die weiter- hin mit Ruxolitinib behandelt werden ^b	Todesfälle (Grund für Behand- lungs- abbruch: Tod)	Patienten, die die Ruxolitinib-Behand- lung abgebrochen haben und noch am Leben sind	
					Anzahl	Anteil (%)
Schain et al. 2019	Retrospektive populationsbasierte Studie (Schweden, Norwegen)	190	95	24	71	37,4 %
JUMP (Al-Ali et al. 2020)	Phase-IIIb-Studie, Expanded Access (global)	2.233	1.283	101	849	38,0 %
Palandri et al. 2020a	Retrospektive Beobachtungsstudie, multizentrisch (Europa)	524	256	50	218	41,6 %
Kuykendall et al. 2018	Retrospektive Analyse, mono- zentrisch (USA)	145	58	23	64	44,1 %
Newberry et al. 2017	Retrospektiver Chart- Review nach Phase- I/II-Studie INCB18424-251 (USA)	107	21	30	56	52,3 %

Studie/ Referenz ^a	Studientyp	Anzahl Patienten mit Ruxo- litinib- Behandlung	Patienten, die weiter- hin mit Ruxolitinib behandelt werden ^b	Todesfälle (Grund für Behand- lungs- abbruch: Tod)	Patienten, die die Ruxolitinib-Behand- lung abgebrochen haben und noch am Leben sind	
					Anzahl	Anteil (%)
COMFORT-I (Verstovsek et al. 2017) ^c	RCT (Phase III), finale Analyse	266	71	48	147	55,3 %
COMFORT-II (Harrison et al. 2016) ^c	RCT (Phase III), finale Analyse	191	50	21	120	62,8 %

a: Kriterien zur Auswahl der Studien:

- mindestens 100 MF-Patienten mit Ruxolitinib-Behandlung
- repräsentative Studienpopulation für das Anwendungsgebiet von Ruxolitinib gemäß Fachinformation (keine weiteren Einschränkungen, z. B. bezüglich Alter)
- eindeutig berichtete Daten zu Anzahl und Anteil der Patienten, die die Ruxolitinib-Behandlung abgebrochen haben und noch am Leben sind
- Vorliegen einer Vollpublikation
- Bei Studien mit mehreren Publikationen wurde die jüngste verfügbare Quelle herangezogen.

b: zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts
c: inkl. Patienten aus dem Kontrollarm mit Cross-over auf Ruxolitinib
MF: Myelofibrose; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; USA: Vereinigte Staaten von Amerika

Schritt 6: Bestimmung der Unter- und Obergrenze für Teilpopulation 2

Aus Schritt 5 ergibt sich, dass mindestens **721 MF-Patienten**, die mit Ruxolitinib behandelt sind, die Behandlung mit Ruxolitinib abbrechen und noch am Leben sind und somit für eine Behandlung mit Fedratinib infrage kommen. Damit stellt diese Zahl die **Untergrenze** für die Teilpopulation 2 dar.

In Schritt 4 ist dargestellt, dass derzeit **1.929 MF-Patienten** mit Ruxolitinib behandelt werden. Diese Zahl stellt die **Obergrenze** für die Teilpopulation 2 dar und gilt unter der Annahme, dass *alle* Patienten unter Ruxolitinib sofort zu Fedratinib wechseln und für die Anwendung von Fedratinib geeignet sind.

Fazit Schritt 6: Die Teilpopulation 2 für Fedratinib in Deutschland umfasst 721 – 1.929 Patienten.

Teilpopulation 1 (Schritt 7)

Die Teilpopulation 1 (MF-Patienten, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind) ergibt sich als die Patienten aus der Grundgesamtheit, die nicht der Teilpopulation 2 angehören (Schritt 7).

Schritt 7: Anteil der MF-Patienten, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind (nicht mit Ruxolitinib behandelt)

Der einzige relevante JAK-Inhibitor im Versorgungsalltag ist Ruxolitinib; andere JAK-Inhibitoren sind in diesem Anwendungsgebiet nicht zugelassen. MF-Patienten, die im Rahmen einer klinischen Studie mit einem anderen JAK-Inhibitor als Ruxolitinib behandelt worden sind, werden in der Kalkulation der Zielpopulation nicht berücksichtigt.

Ruxolitinib ist gemäß Fachinformation indiziert für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei Erwachsenen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, zudem ist Ruxolitinib nicht anzuwenden, wenn die Thrombozytenzahl zu Behandlungsbeginn $< 50 \times 10^9/l$ beträgt (Novartis Europharm Limited 2020). Dieselben Einschränkungen gelten auch für Fedratinib (Celgene Europe B.V. 2021). Damit fallen alle Patienten, die gemäß Fachinformation mit Ruxolitinib behandelt werden, grundsätzlich auch in das Anwendungsgebiet von Fedratinib.

Somit kann die Teilpopulation 1 ausgehend von der Grundgesamtheit (Schritt 3, 2.776 – 4.807 Patienten) durch Subtraktion der Teilpopulation 2 (Schritt 6, 721 – 1.929 Patienten) bestimmt werden. Daraus ergibt sich für Teilpopulation 1 eine Spanne von 847 – 4.087 Patienten.

Fazit Schritt 7: Die Teilpopulation 1 für Fedratinib in Deutschland umfasst 847 – 4.087 Patienten.

Anteil Patienten in der GKV (Schritt 8)

Im letzten Schritt wird für die Grundgesamtheit und die einzelnen Teilpopulationen der Anteil der Patienten bestimmt, die in der GKV versichert sind (Schritt 8)

Schritt 8: Anteil der Patienten in der GKV für die Grundgesamtheit sowie für die Teilpopulationen 1 und 2

Der Anteil der Personen in Deutschland, die in der GKV versichert sind, betrug im Jahr 2019 87,8 %. Neuere Zahlen liegen nicht vor. Der Prozentsatz errechnet sich aus der Gesamtzahl der GKV-Versicherten im Jahr 2019 (Bundesgesundheitsministerium 2020) dividiert durch die Wohnbevölkerung in Deutschland zum 31.12.2019 (Statistisches Bundesamt 2020a): $73.053.000/83.166.711$.

Bei Anwendung des Prozentsatzes von 87,8 % auf die oben ermittelten Patientenzahlen ergeben sich folgende Spannen für die Patientenzahlen in der GKV:

- für die **Grundgesamtheit** (Basis: Ergebnis aus Schritt 3): **2.438 – 4.223 Patienten**
- für die **Teilpopulation 1** (Basis: Ergebnis aus Schritt 7): **744 – 3.590 Patienten**
- für die **Teilpopulation 2** (Basis: Ergebnis aus Schritt 6): **633 – 1.694 Patienten**

Zusammenfassung

In Tabelle 3-12 sind die Rechenschritte und Ergebnisse zusammengefasst, über die die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation für Fedratinib abgeschätzt wird.

Tabelle 3-12: Berechnung der Zielpopulation von Fedratinib

#	Beschreibung		Anzahl Patienten
Grundgesamtheit für Fedratinib: Teilpopulationen 1 + 2			
1	Prävalenz der Myelofibrose in Deutschland zur Markteinführung von Fedratinib (2021)		6.629
2	Eingrenzung auf MF-Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen	nicht Watch & Wait: 53,0 – 73,8 %	3.513 – 4.895
3	Eingrenzung auf MF-Patienten mit Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/l$	79,0 – 98,2 %	2.776 – 4.807
Grundgesamtheit Fedratinib (Teilpopulationen 1 + 2)			2.776 – 4.807
8	<i>GKV-Anteil</i>	87,8 %	2.438 – 4.223
Teilpopulation 1 (MF-Patienten, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind)			
7	MF-Patienten, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind	Grundgesamtheit minus Teilpopulation 2	847 – 4.087
Teilpopulation 1			847 – 4.087
8	<i>GKV-Anteil</i>	87,8 %	744 – 3.590
Teilpopulation 2 (MF-Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden)			
4	Mit Ruxolitinib behandelte MF-Patienten (2021)		1.929
5	MF-Patienten mit Ruxolitinib-Behandlung, die die Behandlung abbrechen und noch am Leben sind	37,4 – 62,8 %	721 – 1.212
6	Bestimmung der Unter- und Obergrenze für Teilpopulation 2	Obergrenze = alle mit Ruxolitinib behandelten MF-Patienten (Schritt 4)	721 – 1.929
Teilpopulation 2			721 – 1.929
8	<i>GKV-Anteil</i>	87,8 %	633 – 1.694
Für die einzelnen Rechenschritte werden die Zahlen nicht gerundet, die dargestellten Patientenzahlen sind jedoch jeweils kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet. Daher sind Rundungsdifferenzen möglich.			
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; JAK: Janus-assoziierte Kinase; MF: Myelofibrose			

Das Ergebnis der Kalkulation wird in der Größenordnung als plausibel erachtet, auch wenn die Berechnung mit Unsicherheiten behaftet ist und nicht für alle Teilschritte der Berechnung Zahlen aus Deutschland vorliegen. Da die Myelofibrose eine seltene Erkrankung ist, lässt die begrenzte Datenlage keine präzisere Schätzung zu. Für die Rechenschritte wurden nach Möglichkeit verschiedene Quellen herangezogen, um zu gewährleisten, dass die Zielpopulation von

Fedratinib in der Größenordnung plausibel abgebildet wird. Die Auftrennung in die beiden Teilpopulationen stellt eine Zusatzinformation dar.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. 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 3-13: 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
Fedratinib	Erwachsene Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen mit PMF, Post-PV-Myelofibrose oder Post-ET-Myelofibrose, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden (Gesamtpopulation)	siehe unten	2.438 – 4.223
Fedratinib	Erwachsene Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen mit PMF, Post-PV-Myelofibrose oder Post-ET-Myelofibrose, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind (Teilpopulation 1)	Beträchtlicher Zusatznutzen	744 – 3.590
Fedratinib	Erwachsene Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen mit PMF, Post-PV-Myelofibrose oder Post-ET-Myelofibrose, die mit Ruxolitinib behandelt wurden (Teilpopulation 2)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen, Ausmaß mindestens beträchtlich	633 – 1.694

ET: Essentielle Thrombozythämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; JAK: Janus-assoziierte Kinase; PMF: primäre Myelofibrose; PV: Polycythaemia Vera

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Zahl der Patienten der Gesamtpopulation und beträgt 2.438 – 4.223 (in der GKV).

Fedratinib ist als „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rats anerkannt. Damit gilt für Fedratinib als Orphan Drug der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Es wurde keine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt.

Abschnitte 3.2.1/3.2.2: Um Informationen zur Beschreibung der Erkrankung zu beschaffen, wurden internetbasierte, nicht-systematische Recherchen nach wissenschaftlichen Übersichts- und Originalartikeln sowie Leitlinien vorgenommen, überwiegend unter Nutzung der Datenbank „PubMed“ (www.pubmed.gov). Insbesondere wurden die Informationen auf die aktuellen Leitlinien gestützt. Die herangezogenen Quellen sind jeweils entsprechend referenziert.

Abschnitte 3.2.3–3.2.5: Um Informationen zur Epidemiologie der Myelofibrose zu gewinnen, wurden sowohl Quellen aus der Literatur als auch eine Versorgungsforschungsanalyse genutzt.

Zur Identifikation geeigneter Quellen aus der Literatur wurden nicht-systematische Literaturrecherchen in der Datenbank „PubMed“ (www.pubmed.gov) durchgeführt. Hierfür wurden Suchbegriffe für Myelofibrose kombiniert mit Begriffen wie „prevalence“, „incidence“ und „epidemiology“. Auf entsprechende Weise wurde nach Quellen gesucht, die Angaben zum Anteil der MF-Patienten mit „Watch & Wait“ und/oder zur Thrombozytenzahl enthalten. Auch das Nutzendossier zu Ruxolitinib im Anwendungsgebiet Myelofibrose (Novartis Pharma GmbH 2014) wurde als Quelle herangezogen.

Um Angaben aus dem deutschen Versorgungsalltag zu ermitteln, wurde von Celgene die Versorgungsforschungsanalyse „Analyse zur Prävalenzbestimmung von erwachsenen Patienten mit Myelofibrose“ in Auftrag gegeben. Die Dokumentation ist dem Dossier als Referenz beigefügt (OncologyInformationService 2020).

Die verwendeten Quellen sind jeweils an entsprechender Stelle referenziert.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Abdelrahman RA, Begna KH, Al-Kali A, Hogan WJ, Litzow MR und Tefferi A (2015). Revised assessment of response and long-term discontinuation rates among 111 patients with myelofibrosis treated with momelotinib or ruxolitinib. *Leukemia* 29, 498-500.
2. Al-Ali HK, Griesshammer M, Foltz L, Palumbo GA, Martino B, Palandri F, Liberati AM, le Coutre P, Garcia-Hernandez C, Zaritskey A, et al. (2020). Primary analysis of JUMP, a phase 3b, expanded-access study evaluating the safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis, including those with low platelet counts. *Br J Haematol* 189, 888-903.
3. Anderson LA und McMullin MF (2014). Epidemiology of MPN: what do we know? *Curr Hematol Malig Rep* 9, 340-349.
4. Araki M, Yang Y, Masubuchi N, Hironaka Y, Takei H, Morishita S, Mizukami Y, Kan S, Shirane S, Edahiro Y, et al. (2016). Activation of the thrombopoietin receptor by mutant calreticulin in CALR-mutant myeloproliferative neoplasms. *Blood* 127, 1307-1316.
5. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M und Vardiman JW (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127, 2391-2405.
6. Barbui T (2012). How to manage children and young adults with myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 26, 1452-1457.
7. Barbui T, Masciulli A, Scarano M, Tognoni G, Sisti S, Di Lelio A, Vannucchi AM, Cazzola M, Rambaldi A, Doehener K, et al. (2014). Towards a Better Understanding of Epidemiology,

Survival and Treatment in Myeloproliferative Neoplasms: Results of the European Leukemianet Registry (ERNEST study). *Blood* 124, 1849-1849.

8. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R, Verstovsek S, Mesa R, Kiladjian JJ, Hehlmann R, et al. (2018a). Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia* 32, 1057-1069.

9. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Vannucchi AM, Guglielmelli P, Orazi A und Tefferi A (2018b). The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J* 8, 15.

10. Barosi G, Mesa RA, Thiele J, Cervantes F, Campbell PJ, Verstovsek S, Dupriez B, Levine RL, Passamonti F, Gotlib J, et al. (2008). Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the international working group for myelofibrosis research and treatment. *Leukemia* 22, 437-438.

11. Bhagwat N, Levine RL und Koppikar P (2013). Sensitivity and resistance of JAK2 inhibitors to myeloproliferative neoplasms. *International Journal of Hematology* 97, 695-702.

12. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Bernaards C, Rowland JH, Meyerowitz BE und Belin TR (2006). Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: a longitudinal investigation. *Cancer* 106, 751-758.

13. Bundesgesundheitsministerium (2020). Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juli 2020. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf [Zugriffsdatum: 25 Nov 2020].

14. Byun JM, Kim YJ, Youk T, Yang JJ, Yoo J und Park TS (2017). Real world epidemiology of myeloproliferative neoplasms: a population based study in Korea 2004-2013. *Ann Hematol* 96, 373-381.

15. Cabagnols X, Defour JP, Ugo V, Ianotto JC, Mossuz P, Mondet J, Girodon F, Alexandre JH, Mansier O, Viillard JF, et al. (2015). Differential association of calreticulin type 1 and type 2 mutations with myelofibrosis and essential thrombocythemia: relevance for disease evolution. *Leukemia* 29, 249-252.

16. Celgene Europe B.V. (2021). Fachinformation / Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Inrebic 100 mg Hartkapseln. Stand der Information: Februar 2021.

17. Celgene GmbH (2021). Nutzendossier Fedratinib: Berechnung der Zielpopulation.

18. Cervantes F, Dupriez B, Passamonti F, Vannucchi AM, Morra E, Reilly JT, Demory JL, Rumi E, Guglielmelli P, Roncoroni E, et al. (2012). Improving survival trends in primary myelofibrosis: an international study. *J Clin Oncol* 30, 2981-2987.

19. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, Vannucchi AM, Mesa RA, Demory JL, Barosi G, et al. (2009). New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 113, 2895-2901.
20. Cervantes F, Tassies D, Salgado C, Rovira M, Pereira A und Rozman C (1991). Acute transformation in nonleukemic chronic myeloproliferative disorders: actuarial probability and main characteristics in a series of 218 patients. *Acta haematologica* 85, 124-127.
21. Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjan JJ, Al-Ali HK, Sirulnik A, Stalbovskaya V, McQuitty M, Hunter DS, Levy RS, Passamonti F, et al. (2013). Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood* 122, 4047-4053.
22. Chachoua I, Pecquet C, El-Khoury M, Nivarthi H, Albu RI, Marty C, Gryshkova V, Defour JP, Vertenoeil G, Ngo A, et al. (2016). Thrombopoietin receptor activation by myeloproliferative neoplasm associated calreticulin mutants. *Blood* 127, 1325-1335.
23. Crodel CC, Jentsch-Ullrich K, Koschmieder S, Kämpfe D, Griesshammer M, Döhner K, Jost PJ, Wolleschak D, Isfort S, Stegelmann F, et al. (2020). Frequency of infections in 948 MPN patients: a prospective multicenter patient-reported pilot study. *Leukemia* 34, 1949-1953.
24. De Muro M, Di Veroli A, Montanaro M, Latagliata R, Santoro C, Breccia M, Cedrone M, Anaclerico B, Trawinska M, Abruzzese E, et al. (2017). A prospective observational epidemiologic study of Philadelphia negative myeloproliferative neoplasms: The experience of Latium network from 2011 to 2015. *Haematologica* 102, 94.
25. Deadmond MA und Smith-Gagen JA (2015). Changing incidence of myeloproliferative neoplasms: trends and subgroup risk profiles in the USA, 1973-2011. *J Cancer Res Clin Oncol* 141, 2131-2138.
26. Desterke C, Martinaud C, Ruzehaji N und Le Bousse-Kerdiles MC (2015). Inflammation as a Keystone of Bone Marrow Stroma Alterations in Primary Myelofibrosis. *Mediators of inflammation* 2015, 415024.
27. Devos T, Zachee P, Bron D, Noens L, Droogenbroeck JV, Mineur P, Beguin Y, Berneman Z, Benghiat FS, Kentos A, et al. (2015). Myelofibrosis patients in Belgium: disease characteristics. *Acta Clin Belg* 70, 105-111.
28. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Larson RA, et al. (2017). Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 129, 424-447.
29. Döhner H, Weisdorf DJ und Bloomfield CD (2015). Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 373, 1136-1152.
30. European Medicines Agency (2016a). Public summary of opinion on orphan designation: Imetelstat sodium for the treatment of myelofibrosis. . Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/15/1593-public-summary->

[opinion-orphan-designation-imetelstat-sodium-treatment-myelofibrosis_en.pdf](#)

[Zugriffsdatum: 25 Nov 2020].

31. European Medicines Agency (2016b). Public summary of opinion on orphan designation: N-[(2S)-5-[[[(1R, 2S)-2-(4-fluorophenyl)cyclopropyl]amino}-1-(4-methylpiperazin-1-yl)-1-oxopentan-2-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzamide, bis-tosylate salt for the treatment of myelofibrosis. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/16/1757-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-n-2s-5-1r-2s-2-4_en.pdf [Zugriffsdatum: 25 Nov 2020].

32. European Medicines Agency (2020a). Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of marketing authorisation of a designated orphan medicinal product: Inrebic (INN Fedratinib), orphan condition: Treatment of post-essential thrombocythaemia myelofibrosis, orphan designation number: EU/3/10/810. 16 December 2020.

33. European Medicines Agency (2020b). Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of marketing authorisation of a designated orphan medicinal product: Inrebic (INN Fedratinib), orphan condition: Treatment of post-polycythaemia vera myelofibrosis, orphan designation number: EU/3/10/811. 16 December 2020.

34. European Medicines Agency (2020c). Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of marketing authorisation of a designated orphan medicinal product: Inrebic (INN Fedratinib), orphan condition: Treatment of primary myelofibrosis, orphan designation number: EU/3/10/794. 16 December 2020.

35. Feliciano J, Yang Y, Lu M, Hooper E und Mesa RA (2016). Burden of cytopenias among myelofibrosis patients. *Journal of Clinical Oncology* 34, e18260-e18260.

36. Gagelmann N, Ditschkowski M, Bogdanov R, Bredin S, Robin M, Cassinat B, Shahswar R, Thol F, Heuser M, Socie G, et al. (2019). Comprehensive clinical-molecular transplant scoring system for myelofibrosis undergoing stem cell transplantation. *Blood* 133, 2233-2242.

37. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, Van Dyke D, Hanson C, Wu W, Pardanani A, et al. (2011). 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* 29, 392-397.

38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ruxolitinib. Beschluss vom 6. November 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2090/2014-11-06_AM-RL-XII_Ruxolitinib_2014-05-15-D-108_BAnz.pdf [Zugriffsdatum: 25 Nov 2020].

39. Gerds A, Su D, Martynova A, Pannell B, Mukherjee S, O'Neill C, Sekeres M und O'Connell C (2018). Ruxolitinib Rechallenge Can Improve Constitutional Symptoms and Splenomegaly

in Patients With Myelofibrosis: A Case Series. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 18, e463-e468.

40. Girodon F, Bonicelli G, Schaeffer C, Mounier M, Carillo S, Lafon I, Carli PM, Janoray I, Ferrant E, Maynadie M (2009). Significant increase in the apparent incidence of essential thrombocythemia related to new WHO diagnostic criteria: a population-based study. *Haematologica* 94, 865-869.

41. Griesshammer M, Baerlocher GM, Döhner K, Gisslinger H, Koschmieder S, Petrides PE und Lengfelder E (2018). Leitlinie ICD-10 D47.1 Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen: Primäre Myelofibrose (PMF) Onkopedia. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/primaere-myelofibrose-pmf/@@view/pdf/20180918-051944.pdf> [Zugriffsdatum: 15 Jan 2021].

42. Griesshammer M und Sadjadian P (2017). The BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms: a review of JAK inhibitors in the therapeutic armamentarium. *Expert opinion on pharmacotherapy* 18, 1929-1938.

43. Grinfeld J, Nangalia J, Baxter EJ, Wedge DC, Angelopoulos N, Cantrill R, Godfrey AL, Papaemmanuil E, Gundem G, MacLean C, et al. (2018). Classification and Personalized Prognosis in Myeloproliferative Neoplasms. *N Engl J Med* 379, 1416-1430.

44. Gupta V, Cerquozzi S, Foltz L, Hillis C, Devlin R, Elsayy M, Grewal K, Hamm C, McNamara C, Sirhan S, et al. (2020). Patterns of Ruxolitinib Therapy Failure and Its Management in Myelofibrosis: Perspectives of the Canadian Myeloproliferative Neoplasm Group. *JCO oncology practice* 16, 351-359.

45. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovska V, McQuitty M, Hunter DS, Levy R, Knoops L, et al. (2012). JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 366, 787-798.

46. Harrison CN, Koschmieder S, Foltz L, Guglielmelli P, Flindt T, Koehler M, Mathias J, Komatsu N, Boothroyd RN, Spierer A, et al. (2017a). The impact of myeloproliferative neoplasms (MPNs) on patient quality of life and productivity: results from the international MPN Landmark survey. *Ann Hematol* 96, 1653-1665.

47. Harrison CN, Mesa RA, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Knoops L, Squier M, Sirulnik A, Mendelson E, Zhou X, et al. (2013). Health-related quality of life and symptoms in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib versus best available therapy. *Br J Haematol* 162, 229-239.

48. Harrison CN, Schaap N und Mesa RA (2020a). Management of myelofibrosis after ruxolitinib failure. *Ann Hematol* 99, 1177-1191.

49. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, Jourdan E, Silver RT, Schouten HC, Passamonti F, Zweegman S, Talpaz M, et al. (2019). Health-Related Quality of Life (HRQoL) with Fedratinib, a Selective, Oral Inhibitor of Janus Kinase 2 (JAK2), in the Phase II

JAKARTA2 Study in Patients with Intermediate- or High-Risk Myelofibrosis Previously Treated with Ruxolitinib. *Blood* 134, 2207-2207.

50. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Jourdan E, Silver RT, Schouten HC, Passamonti F, Zweegman S, Talpaz M, et al. (2020b). Fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: An updated analysis of the JAKARTA2 study using stringent criteria for ruxolitinib failure. *Am J Hematol* 95, 594-603.

51. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Tiu RV, Zachee P, Jourdan E, Winton E, Silver RT, Schouten HC, et al. (2017b). Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study. *Lancet Haematol* 4, e317-e324.

52. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Knoops L, Cervantes F, Jones MM, Sun K, McQuitty M, et al. (2016). Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia* 30, 1701-1707.

53. Harrison CN, Vannucchi AM, Platzbecker U, Cervantes F, Gupta V, Lavie D, Passamonti F, Winton EF, Dong H, Kawashima J, et al. (2018). Momelotinib versus best available therapy in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (SIMPLIFY 2): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The lancet Haematology* 5, e73-e81.

54. Hemminki K, Zhang H, Sundquist J und Lorenzo Bermejo J (2009). Myeloproliferative disorders in Sweden: Incidence trends and multiple tumors. *Leuk Res* 33, e14-16.

55. Heppner J, Nguyen LT, Guo M, Naugler C und Rashid-Kolvear F (2019). Incidence of myeloproliferative neoplasms in Calgary, Alberta, Canada. *BMC Res Notes* 12, 286.

56. HMRN (2020a). Incidence of haematological malignancies in the UK. Verfügbar unter: <https://www.hmrn.org/statistics/incidence> [Zugriffsdatum: 18 Dec 2020].

57. HMRN (2020b). Prevalence of haematological malignancies in the UK. Verfügbar unter: <https://www.hmrn.org/statistics/prevalence> [Zugriffsdatum: 18 Dec 2020].

58. Hofmann I (2015). Myeloproliferative Neoplasms in Children. *J Hematop* 8, 143-157.

59. Hubbard SR (2018). Mechanistic Insights into Regulation of JAK2 Tyrosine Kinase. *Front Endocrinol (Lausanne)* 8, 361.

60. Hulcrantz M, Ravn Landtblom A, Andreasson B, Samuelsson J, Dickman PW, Kristinsson SY, Bjorkholm M und Andersson TM (2020). Incidence of myeloproliferative neoplasms - trends by subgroup and age in a population-based study in Sweden. *J Intern Med* doi: 10.1111/joim.13019.

61. Hulcrantz M, Wilkes SR, Kristinsson SY, Andersson TM, Derolf AR, Eloranta S, Samuelsson J, Landgren O, Dickman PW, Lambert PC, et al. (2015). Risk and Cause of Death in Patients Diagnosed With Myeloproliferative Neoplasms in Sweden Between 1973 and 2005: A Population-Based Study. *J Clin Oncol* 33, 2288-2295.

62. Iurlo A, Cattaneo D und Gianelli U (2019). Blast Transformation in Myeloproliferative Neoplasms: Risk Factors, Biological Findings, and Targeted Therapeutic Options. *Int J Mol Sci* 20.
63. Johansson P, Kutti J, Andreasson B, Safai-Kutti S, Vilen L, Wedel H und Ridell B (2004). Trends in the incidence of chronic Philadelphia chromosome negative (Ph-) myeloproliferative disorders in the city of Goteborg, Sweden, during 1983-99. *J Intern Med* 256, 161-165.
64. Kaifie A, Kirschner M, Wolf D, Maintz C, Hänel M, Gattermann N, Gökkurt E, Platzbecker U, Hollburg W, Göthert JR, et al. (2016). Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): analysis from the German SAL-MPN-registry. *J Hematol Oncol* 9, 18.
65. Kander EM, Raza S, Zhou Z, Gao J, Zakarija A, McMahon BJ und Stein BL (2015). Bleeding complications in BCR-ABL negative myeloproliferative neoplasms: prevalence, type, and risk factors in a single-center cohort. *Int J Hematol* 102, 587-593.
66. Keohane C, Radia DH und Harrison CN (2013). Treatment and management of myelofibrosis in the era of JAK inhibitors. *Biologics* 7, 189-198.
67. Kesarwani M, Huber E, Kincaid Z, Evelyn CR, Biesiada J, Rance M, Thapa MB, Shah NP, Meller J, Zheng Y, et al. (2015). Targeting substrate-site in Jak2 kinase prevents emergence of genetic resistance. *Sci Rep* 5, 14538.
68. Khan M, Siddiqi R und Gangat N (2017). Therapeutic options for leukemic transformation in patients with myeloproliferative neoplasms. *Leuk Res* 63, 78-84.
69. Kleppe M, Kwak M, Koppikar P, Riester M, Keller M, Bastian L, Hricik T, Bhagwat N, McKenney AS, Papalexi E, et al. (2015). JAK-STAT pathway activation in malignant and nonmalignant cells contributes to MPN pathogenesis and therapeutic response. *Cancer discovery* 5, 316-331.
70. Komrokji RS, Seymour JF, Roberts AW, Wadleigh M, To LB, Scherber R, Turba E, Dorr A, Zhu J, Wang L, et al. (2015). Results of a phase 2 study of pacritinib (SB1518), a JAK2/JAK2(V617F) inhibitor, in patients with myelofibrosis. *Blood* 125, 2649-2655.
71. Koppikar P, Bhagwat N, Kilpivaara O, Manshoury T, Adli M, Hricik T, Liu F, Saunders LM, Mullally A, Abdel-Wahab O, et al. (2012). Heterodimeric JAK-STAT activation as a mechanism of persistence to JAK2 inhibitor therapy. *Nature* 489, 155-159.
72. Kota J, Caceres N und Constantinescu SN (2008). Aberrant signal transduction pathways in myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 22, 1828-1840.
73. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, Tichelli A, Cazzola M und Skoda RC (2005). A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 352, 1779-1790.
74. Kurzrock R (2001). The role of cytokines in cancer-related fatigue. *Cancer* 92, 1684-1688.

75. Kuykendall AT, Shah S, Talati C, Al Ali N, Sweet K, Padron E, Sallman DA, Lancet JE, List AF, Zuckerman KS, et al. (2018). Between a rux and a hard place: evaluating salvage treatment and outcomes in myelofibrosis after ruxolitinib discontinuation. *Annals of Hematology* 97, 435-441.
76. Kuykendall AT, Talati C, Al Ali N, Sweet K, Padron E, Sallman DA, Lancet JE, List AF, Zuckerman KS, Komrokji RS (2017). The Treatment Landscape of Myelofibrosis Before and After Ruxolitinib Approval. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 17, e45-e53.
77. Landgren O, Goldin LR, Kristinsson SY, Helgadottir EA, Samuelsson J und Björkholm M (2008). Increased risks of polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myelofibrosis among 24,577 first-degree relatives of 11,039 patients with myeloproliferative neoplasms in Sweden. *Blood* 112, 2199-2204.
78. Landtblom AR, Andersson TM, Dickman PW, Smedby KE, Eloranta S, Batyrbekova N, Samuelsson J, Björkholm M und Hultcrantz M (2020). Risk of infections in patients with myeloproliferative neoplasms-a population-based cohort study of 8363 patients. *Leukemia*.
79. Marchetti M, Barosi G, Cervantes F, Birgegård G, Griesshammer M, Harrison C, Hehlmann R, Kiladjian JJ, Kröger N, McMullin MF, et al. (2017). Which patients with myelofibrosis should receive ruxolitinib therapy? ELN-SIE evidence-based recommendations. *Leukemia* 31, 882-888.
80. Marty C, Pecquet C, Nivarthi H, El-Khoury M, Chachoua I, Tulliez M, Villeval JL, Raslova H, Kralovics R, Constantinescu SN, et al. (2016). Calreticulin mutants in mice induce an MPL-dependent thrombocytosis with frequent progression to myelofibrosis. *Blood* 127, 1317-1324.
81. Masarova L, Alhurairi A, Bose P, Daver N, Pemmaraju N, Cortes J, Pierce S, Kantarjian H und Verstovsek S (2018). Significance of thrombocytopenia in patients with primary and postessential thrombocythemia/polycythemia vera myelofibrosis. *Eur J Haematol* 100, 257-263.
82. Mascarenhas J (2015). Looking forward: novel therapeutic approaches in chronic and advanced phases of myelofibrosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015, 329-339.
83. Mascarenhas J, Hoffman R, Talpaz M, Gerds AT, Stein B, Gupta V, Szoke A, Drummond M, Pristupa A, Granston T, et al. (2018). Pacritinib vs Best Available Therapy, Including Ruxolitinib, in Patients With Myelofibrosis: a Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology* 4, 652-659.
84. Mascarenhas J, Mehra M, He J, Potluri R und Loeffgren C (2020). Patient characteristics and outcomes after ruxolitinib discontinuation in patients with myelofibrosis. *J Med Econ* 23, 721-727.
85. Maynadié M, Girodon F, Manivet-Janoray I, Mounier M, Mugneret F, Bailly F, Favre B, Caillot D, Petrella T, Flesch M, et al. (2011). Twenty-five years of epidemiological recording on myeloid malignancies: data from the specialized registry of hematologic malignancies of Côte d'Or (Burgundy, France). *Haematologica* 96, 55-61.

86. McLornan DP und Harrison CN (2020). Guidance on changing therapy choice in myelofibrosis. *Blood Adv* 4, 607-610.
87. Mead A, Butt N, Nagi W, Whiteway A, Kirkpatrick S, Rinaldi CR, Roughley C, Ackroyd S, Ewing J, Neelakantan P, et al. (2019). A Retrospective Real-World Study To Review The Current Treatment Pathways For Myelofibrosis From Across The United Kingdom (The REALISM UK Study). *British journal of haematology* 185, 8–9.
88. Mehta J, Wang H, Iqbal SU und Mesa R (2014). Epidemiology of myeloproliferative neoplasms in the United States. *Leuk Lymphoma* 55, 595-600.
89. Mesa R, Jamieson C, Bhatia R, Deininger MW, Gerds AT, Gojo I, Gotlib J, Gundabolu K, Hobbs G, Klisovic RB, et al. (2016a). Myeloproliferative Neoplasms, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 14, 1572-1611.
90. Mesa R, Miller CB, Thyne M, Mangan J, Goldberger S, Fazal S, Ma X, Wilson W, Paranagama DC, Dubinski DG, et al. (2016b). Myeloproliferative neoplasms (MPNs) have a significant impact on patients' overall health and productivity: the MPN Landmark survey. *BMC Cancer* 16, 167.
91. Mesa RA, Li CY, Ketterling RP, Schroeder GS, Knudson RA und Tefferi A (2005). Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases. *Blood* 105, 973-977.
92. Mesa RA, Nagorney DS, Schwager S, Allred J und Tefferi A (2006). 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* 107, 361-370.
93. Mesa RA, Niblack J, Wadleigh M, Verstovsek S, Camoriano J, Barnes S, Tan AD, Atherton PJ, Sloan JA, Tefferi A (2007). The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs): an international Internet-based survey of 1179 MPD patients. *Cancer* 109, 68-76.
94. Mesa RA, Schaap N, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, Passamonti F, Zweegman S, Talpaz M, Verstovsek S, Rose S, Tang D, et al. (2019). Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Patients with Myelofibrosis Treated with Fedratinib, an Oral, Selective Inhibitor of Janus Kinase 2 (JAK2), in the Randomized, Placebo-Controlled, Phase III JAKARTA Study. *Blood* 134, 704-704.
95. Mesa RA, Vannucchi AM, Mead A, Egyed M, Szoke A, Suvorov A, Jakucs J, Perkins A, Prasad R, Mayer J, et al. (2017). Pacritinib versus best available therapy for the treatment of myelofibrosis irrespective of baseline cytopenias (PERSIST-1): an international, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Haematology* 4, e225-e236.
96. Mitra D, Kaye JA, Piccoro LT, Brown J, Reith K, Mughal TI und Sarlis NJ (2013). Symptom burden and splenomegaly in patients with myelofibrosis in the United States: a retrospective medical record review. *Cancer Med* 2, 889-898.

97. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U und Mesa RA (2014). Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol* 92, 289-297.
98. Moulard O, Mehta J, Olivares R, Iqbal U und Mesa RA (2012). Epidemiology of Myelofibrosis (MF), Polycythemia Vera (PV) and Essential Thrombocythemia (ET) in the European Union (EU). *Blood* 120, 1744-1744.
99. Mudireddy M, Gangat N, Hanson CA, Ketterling RP, Pardanani A und Tefferi A (2018). Validation of the WHO-defined 20% circulating blasts threshold for diagnosis of leukemic transformation in primary myelofibrosis. *Blood Cancer J* 8, 57.
100. Mughal TI, Vaddi K, Sarlis NJ und Verstovsek S (2014). Myelofibrosis-associated complications: pathogenesis, clinical manifestations, and effects on outcomes. *Int J Gen Med* 7, 89-101.
101. Mullally A, Hood J, Harrison C und Mesa R (2020). Fedratinib in myelofibrosis. *Blood Adv* 4, 1792-1800.
102. Newberry KJ, Patel K, Masarova L, Luthra R, Manshouri T, Jabbour E, Bose P, Daver N, Cortes J, Kantarjian H, et al. (2017). Clonal evolution and outcomes in myelofibrosis after ruxolitinib discontinuation. *Blood* 130, 1125-1131.
103. Novartis Europharm Limited (2020). Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Jakavi® Tabletten. Stand Juni 2020. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/pdf/014060> [Zugriffsdatum: 13 Jan 2021].
104. Novartis Pharma GmbH (2014). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ruxolitinib (Jakavi®). Modul 3A. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-514/2014-05-14_Modul3A_Ruxolitinib.pdf [Zugriffsdatum: 15 Jan 2021].
105. OncologyInformationService (2020). Analyse zur Prävalenzbestimmung von erwachsenen Patienten mit Myelofibrose.
106. Orphanet (2019). Primary myelofibrosis (ORPHA: 824). Verfügbar unter: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=8745 [Zugriffsdatum: 15 Jan 2021].
107. Orphanet (2020). Prävalenz seltener Krankheiten: Bibliographische Angaben. Orphanet-Berichtsreihe, Seltene Krankheiten, Datenerhebung, Januar 2020, Nummer 1: Alphabetische Liste der Krankheiten. Verfügbar unter: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen_seltener_Krankheiten_Alphabetische_Liste.pdf [Zugriffsdatum: 15 Jan 2021].
108. Palandri F, Breccia M, Bonifacio M, Polverelli N, Elli EM, Benevolo G, Tiribelli M, Abruzzese E, Iurlo A, Heidel FH, et al. (2020a). Life after ruxolitinib: Reasons for discontinuation, impact of disease phase, and outcomes in 218 patients with myelofibrosis. *Cancer* 26, 1243-1252.

109. Palandri F, Tiribelli M, Breccia M, Bartoletti D, Elli EM, Benevolo G, Martino B, Cavazzini F, Tiegghi A, Iurlo A, et al. (2020b). Ruxolitinib Rechallenge in Resistant/Intolerant MF Patients: Frequency, Therapeutic Effects, and Impact on Outcome. *Blood* 136, 49-50.
110. Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, Cervantes F, Mesa RA, Milligan D, Masszi T, Mishchenko E, Jourdan E, Vannucchi AM, et al. (2015). Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 1, 643-651.
111. Pardanani A und Tefferi A (2014). Definition and management of ruxolitinib treatment failure in myelofibrosis. *Blood Cancer J* 4, e268.
112. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Rumi E, Pereira A, Guglielmelli P, Pungolino E, Caramella M, Maffioli M, et al. (2010). A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood* 115, 1703-1708.
113. Passamonti F, Giorgino T, Mora B, Guglielmelli P, Rumi E, Maffioli M, Rambaldi A, Caramella M, Komrokji R, Gotlib J, et al. (2017). A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis. *Leukemia* 31, 2726-2731.
114. Petruk C und Mathias J (2020). The Myeloproliferative Neoplasm Landscape: A Patient's Eye View. *Adv Ther* 37, 2050-2070.
115. Phekoo KJ, Richards MA, Moller H, Schey SA und South Thames Haematology Specialist C (2006). The incidence and outcome of myeloid malignancies in 2,112 adult patients in southeast England. *Haematologica* 91, 1400-1404.
116. Pikman Y, Lee BH, Mercher T, McDowell E, Ebert BL, Gozo M, Cuker A, Wernig G, Moore S, Galinsky I, et al. (2006). MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *PLoS Med* 3, e270.
117. Plo I, Bellanne-Chantelot C, Mosca M, Mazzi S, Marty C und Vainchenker W (2017). Genetic Alterations of the Thrombopoietin/MPL/JAK2 Axis Impacting Megakaryopoiesis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 8, 234.
118. Polverelli N, Breccia M, Benevolo G, Martino B, Tiegghi A, Latagliata R, Sabattini E, Riminucci M, Godio L, Catani L, et al. (2017). Risk Factors for Infections in Myelofibrosis: Role of Disease Status and Treatment. A Multicenter Study of 507 Patients. *Am J Hematol* 92, 37-41.
119. Quintás-Cardama A, Vaddi K, Liu P, Manshour T, Li J, Scherle PA, Caulder E, Wen X, Li Y, Waeltz P, et al. (2010). Preclinical characterization of the selective JAK1/2 inhibitor INCB018424: therapeutic implications for the treatment of myeloproliferative neoplasms. *Blood* 115, 3109-3117.
120. Roaldsnes C, Holst R, Frederiksen H und Ghanima W (2017). Myeloproliferative neoplasms: trends in incidence, prevalence and survival in Norway. *Eur J Haematol* 98, 85-93.

121. Rohrbacher M, Berger U, Hochhaus A, Metzgeroth G, Adam K, Lahaye T, Saussele S, Muller MC, Hasford J, Heimpel H, et al. (2009). Clinical trials underestimate the age of chronic myeloid leukemia (CML) patients. Incidence and median age of Ph/BCR-ABL-positive CML and other chronic myeloproliferative disorders in a representative area in Germany. *Leukemia* 23, 602-604.
122. Rungjirajitranon T, Owattanapanich W, Ungprasert P, Siritanaratkul N und Ruchutrakool T (2019). A systematic review and meta-analysis of the prevalence of thrombosis and bleeding at diagnosis of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *BMC Cancer* 19, 184.
123. Sangle N, Cook J, Perkins S, Teman CJ, Bahler D, Hickman K, Wilson A, Prchal J und Salama ME (2014). Myelofibrotic transformations of polycythemia vera and essential thrombocythemia are morphologically, biologically, and prognostically indistinguishable from primary myelofibrosis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 22, 663-668.
124. Schain F, Vago E, Song C, He J, Liwing J, Lofgren C und Bjorkholm M (2019). Survival outcomes in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib: A population-based cohort study in Sweden and Norway. *Eur J Haematol* 103, 614-619.
125. Scherber RM und Mesa RA (2018). Managing myelofibrosis (MF) that "blasts" through: advancements in the treatment of relapsed/refractory and blast-phase MF. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018, 118-126.
126. Shank K, Dunbar A, Koppikar P, Kleppe M, Teruya-Feldstein J, Csete I, Bhagwat N, Keller M, Kilpivaara O, Michor F, et al. (2020). Mathematical modeling reveals alternative JAK inhibitor treatment in myeloproliferative neoplasms. *Haematologica* 105, e91-e94.
127. Socialstyrelsen (2020). Statistical Database, Cancer. Age standardised incidence per 100,000 according to the population of Europe, Age: 0 – 85+, Entire Sweden, Diagnos: 209 Myelofibrosis, irrespective of tumour type. [Zugriff: 4 März 2020]. Verfügbar unter: https://sdb.socialstyrelsen.se/if_can/resultat.aspx [Zugriffsdatum: 25 Nov 2020].
128. Srour SA, Devesa SS, Morton LM, Check DP, Curtis RE, Linet MS und Dores GM (2016). Incidence and patient survival of myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms in the United States, 2001-12. *British journal of haematology* 174, 382-396.
129. Staerk J, Lacout C, Sato T, Smith SO, Vainchenker W und Constantinescu SN (2006). An amphipathic motif at the transmembrane-cytoplasmic junction prevents autonomous activation of the thrombopoietin receptor. *Blood* 107, 1864-1871.
130. Stahl M und Zeidan AM (2017). Management of myelofibrosis: JAK inhibition and beyond. *Expert Rev Hematol* 10, 459-477.
131. Statistisches Bundesamt (2020a). Bevölkerung in Deutschland, Stichtag 31.12.2019. Destatis-Datenbankabfrage. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online> [Zugriffsdatum: 25 Nov 2020].
132. Statistisches Bundesamt (2020b). Vorausberechneter Bevölkerungsstand in Deutschland 2021. Grundlage: 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Basis 2018). Variante 2:

moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und des Wanderungssaldos (G2L2W2). Destatis-Datenbankabfrage. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online> [Zugriffsdatum: 25 Nov 2020].

133. Talpaz M und Kiladjian JJ (2020). Fedratinib, a newly approved treatment for patients with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis. *Leukemia* doi:10.1038/s41375-020-0954-2.

134. Talpaz M, Paquette R, Afrin L, Hamburg SI, Prchal JT, Jamieson K, Terebello HR, Ortega GL, Lyons RM, Tiu RV, et al. (2013). Interim analysis of safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis and low platelet counts. *J Hematol Oncol* 6, 81.

135. Tefferi A (2000). Myelofibrosis with myeloid metaplasma. *New England Journal of Medicine* 342.

136. Tefferi A (2016). Primary myelofibrosis: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 91, 1262-1271.

137. Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, Passamonti F, Verstovsek S, Vannucchi AM, Gotlib J, Dupriez B, Pardanani A, Harrison C, et al. (2013). Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. *Blood* 122, 1395-1398.

138. Tefferi A, Guglielmelli P, Nicolosi M, Mannelli F, Mudireddy M, Bartalucci N, Finke CM, Lasho TL, Hanson CA, Ketterling RP, et al. (2018a). GIPSS: genetically inspired prognostic scoring system for primary myelofibrosis. *Leukemia* 32, 1631-1642.

139. Tefferi A, Lasho TL, Finke CM, Knudson RA, Ketterling R, Hanson CH, Maffioli M, Caramazza D, Passamonti F, Pardanani A (2014). CALR vs JAK2 vs MPL-mutated or triple-negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons. *Leukemia* 28, 1472-1477.

140. Tefferi A, Lasho TL, Jimma T, Finke CM, Gangat N, Vaidya R, Begna KH, Al-Kali A, Ketterling RP, Hanson CA, et al. (2012). One thousand patients with primary myelofibrosis: the mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc* 87, 25-33.

141. Tefferi A, Mudireddy M, Mannelli F, Begna KH, Patnaik MM, Hanson CA, Ketterling RP, Gangat N, Yogarajah M, De Stefano V, et al. (2018b). Blast phase myeloproliferative neoplasm: Mayo-AGIMM study of 410 patients from two separate cohorts. *Leukemia* 32, 1200-1210.

142. Titmarsh GJ, Duncombe AS, McMullin MF, O'Rourke M, Mesa R, De Vocht F, Horan S, Fritschi L, Clarke M, Anderson LA (2014). How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol* 89, 581-587.

143. Vainchenker W und Constantinescu SN (2013). JAK/STAT signaling in hematological malignancies. *Oncogene* 32, 2601-2613.

144. Vainchenker W und Kralovics R (2017). Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood* 129, 667-679.

145. Vallapureddy RR, Mudireddy M, Penna D, Lasho TL, Finke CM, Hanson CA, Ketterling RP, Begna KH, Gangat N, Pardanani A, et al. (2019). Leukemic transformation among 1306 patients with primary myelofibrosis: risk factors and development of a predictive model. *Blood Cancer J* 9, 12.
146. Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, Harrison C, Kiladjian JJ, Kroger N, Thiele J, Buske C und Committee EG (2015). Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 26 Suppl 5, v85-99.
147. Vannucchi AM und Harrison CN (2017). Emerging treatments for classical myeloproliferative neoplasms. *Blood* 129, 693-703.
148. Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, Biamonte F, Pardanani A, Pereira A, Finke C, Score J, Gangat N, Mannarelli C, et al. (2013). Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia* 27, 1861-1869.
149. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellstrom-Lindberg E, Tefferi A, et al. (2009). The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 114, 937-951.
150. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, DiPersio JF, Catalano JV, Deininger MW, Miller CB, Silver RT, Talpaz M, et al. (2017). Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. *J Hematol Oncol* 10, 55.
151. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, Catalano JV, Deininger M, Miller C, Silver RT, et al. (2012). A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 366, 799-807.
152. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, Dipersio JF, Catalano JV, Deininger MW, Miller CB, Silver RT, et al. (2013). Long-term outcomes of ruxolitinib therapy in patients with myelofibrosis: 3-year update from COMFORT-I. *Blood* 122, 396.
153. Wernig G, Kharas MG, Okabe R, Moore SA, Leeman DS, Cullen DE, Gozo M, McDowell EP, Levine RL, Doukas J, et al. (2008). Efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in treatment of a murine model of JAK2V617F-induced polycythemia vera. *Cancer Cell* 13, 311-320.
154. Yi AC, Jeyakumar G, Medina P, Cortes J, Pierce S, Bueso-Ramos C, Kantarjian H und Verstovsek S (2014). Discrepancy in diagnosis of primary myelofibrosis between referral and tertiary care centers. *Leuk Res* 38, 91-94.
155. Zahr AA, Salama ME, Carreau N, Tremblay D, Verstovsek S, Mesa R, Hoffman R und Mascarenhas J (2016). Bone marrow fibrosis in myelofibrosis: pathogenesis, prognosis and targeted strategies. *Haematologica* 101, 660-671.

156. Zhou T, Georgeon S, Moser R, Moore DJ, Caflisch A und Hantschel O (2014). Specificity and mechanism-of-action of the JAK2 tyrosine kinase inhibitors ruxolitinib and SAR302503 (TG101348). *Leukemia* 28, 404-407.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-14: 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 (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Fedratinib	MF-Patienten ^a , die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden	Einmal täglich, oral	365	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				
a: Die Kurzbezeichnung „MF-Patienten“ steht für „erwachsene Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen“				
ET: Essentielle Thrombozythämie; JAK: Janus-assoziierte Kinase; MF: Myelofibrose; PMF: primäre Myelofibrose; PV: Polycythaemia Vera				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Fedratinib ist zugelassen zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind (Teilpopulation 1) oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden (Teilpopulation 2). Es bestehen keine Unterschiede zwischen den Teilpopulation 1 und 2 bezüglich des Behandlungsmodus und der Kosten von Fedratinib, daher wird bei den Angaben zu Fedratinib in Abschnitt 3.3 nicht zwischen den Teilpopulationen unterschieden.

Die gemäß Fachinformation empfohlene Dosis von Fedratinib beträgt 400 mg oral einmal täglich (Celgene Europe B.V. 2021). Die Behandlung soll laut Fachinformation fortgesetzt werden, solange die Patienten klinischen Nutzen daraus ziehen. Die Behandlungsdauer kann sich daher theoretisch innerhalb eines Jahres auf 365 Tage erstrecken. Patientenindividuell ist es allerdings möglich, dass die Behandlung vor Ablauf von 365 Tagen beendet wird.

Angaben zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V und VerfO des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020), da Fedratinib ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ist (Orphan Drug, siehe Abschnitt 3.1).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Fedratinib	MF-Patienten ^a , die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden	Einmal täglich, oral	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>			
<p>a: Die Kurzbezeichnung „MF-Patienten“ steht für „erwachsene Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen“</p>			
<p>ET: Essentielle Thrombozythämie; JAK: Janus-assoziierte Kinase; MF: Myelofibrose; PMF: primäre Myelofibrose; PV: Polycythaemia Vera</p>			

Angaben zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V und VerfO des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020), da Fedratinib ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ist (Orphan Drug, siehe Abschnitt 3.1).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne 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.

Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Fedratinib	MF-Patienten ^a , die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden	365	400 mg	146 g 400 mg/Tag, oral
<p>a: Die Kurzbezeichnung „MF-Patienten“ steht für „erwachsene Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen“</p> <p>ET: Essentielle Thrombozythämie; JAK: Janus-assoziierte Kinase; MF: Myelofibrose; PMF: primäre Myelofibrose; PV: Polycythaemia Vera</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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 Fedratinib basieren auf der Fachinformation für Fedratinib (Celgene Europe B.V. 2021). Gemäß Fachinformation beträgt die Tagesdosis 400 mg oral und der Jahresverbrauch entsprechend 146 g bei täglicher Einnahme über ein ganzes Jahr (365 Tage).

Angaben zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V und VerfO des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020), da Fedratinib ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ist (Orphan Drug, siehe Abschnitt 3.1).

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

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n)

Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. 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 SGB V 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Fedratinib	INREBIC®, 120 Hartkapseln, Wirkstärke 100 mg	PZN 16801848 5.342,94 € [5.664,96 € – 1,77 € ^a – 320,25 € ^b]
a: Rabatt der Apotheke nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77 € pro Packung. b: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 7 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB V: Sozialgesetzbuch Fünftes Buch		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-17 sind die Arzneimittelkosten auf Basis der Apotheken-Abgabepreise und abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V dargestellt. Die Angaben entsprechen den Arzneimittelpreisen der Lauer-Taxe.

Zur Markteinführung von Fedratinib beträgt der Apotheken-Abgabepreis für eine Packung mit 120 Hartkapseln, die jeweils 100 mg Fedratinib enthalten, 5.664,96 €. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich Kosten in Höhe von 5.342,94 € pro Packung.

Angaben zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V und VerfO des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020), da Fedratinib ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ist (Orphan Drug, siehe Abschnitt 3.1).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. 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 3.2.5). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Fedratinib	MF-Patienten ^a , die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden	<u>Bei Behandlungsbeginn:</u> • Thiamin-Spiegel	1	1
		<u>Während der Behandlung:</u> • Thiamin-Spiegel	5	5
a: Die Kurzbezeichnung „MF-Patienten“ steht für „erwachsene Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen“ ET: Essentielle Thrombozythämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; JAK: Janus-assoziierte Kinase; MF: Myelofibrose; PMF: primäre Myelofibrose; PV: Polycythaemia Vera				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Vor dem Beginn der Fedratinib-Behandlung sollte gemäß Fachinformation der Thiamin-Spiegel untersucht werden. Dieser Test sollte regelmäßig während der Behandlung (z. B. monatlich in den ersten drei Monaten und danach alle drei Monate) und bei klinischer Indikation wiederholt werden. Patienten mit Thiamin-Defizienz sollten die Behandlung mit Fedratinib nicht beginnen, solange ihr Thiamin-Spiegel nicht aufgefüllt ist (Celgene Europe B.V. 2021).

Die weiteren in der Fachinformation empfohlenen ärztlichen Leistungen, z. B. die Erstellung eines großen Blutbildes, werden im Rahmen der Routinediagnostik und Verlaufskontrolle bei Myelofibrose immer vorgenommen. Es fallen für diese Leistungen somit durch die Anwendung von Fedratinib keine zusätzlichen Kosten an.

Angaben zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V und Verfo des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020), da Fedratinib ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ist (Orphan Drug, siehe Abschnitt 3.1).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Thiamin-Spiegel: Vitamine EBM 32306	22,30 €
Quelle: Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) in der Fassung mit Wirkung vom 1. Januar 2021 (2021 / Quartal 1; Kassenärztliche Bundesvereinigung 2021)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Darstellung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Tabelle 3-19 wurde der Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung herangezogen (Kassenärztliche Bundesvereinigung 2021).

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-19 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

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
Zu bewertendes Arzneimittel			
Fedratinib	MF-Patienten ^a , die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden	<u>Thiamin-Spiegel:</u> Vitamine [EBM 32306]	22,30 € × 6 = 133,80 €
<p>a: Die Kurzbezeichnung „MF-Patienten“ steht für „erwachsene Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen“</p> <p>EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; ET: Essentielle Thrombozythämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; JAK: Janus-assoziierte Kinase; MF: Myelofibrose; PMF: primäre Myelofibrose; PV: Polycythaemia Vera</p>			

Angaben zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V und VerFO des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020), da Fedratinib ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ist (Orphan Drug, siehe Abschnitt 3.1).

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede

Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Fedratinib	MF-Patienten ^a , die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden	65.005,77 €	133,80 €	--	65.139,57 €
a: Die Kurzbezeichnung „MF-Patienten“ steht für „erwachsene Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen“					
ET: Essentielle Thrombozythämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; JAK: Janus-assoziierte Kinase; MF: Myelofibrose; PMF: primäre Myelofibrose; PV: Polycythaemia Vera					

Die in Tabelle 3-21 angegebenen Jahrestherapiekosten für Fedratinib pro Patient ergeben sich aus den Arzneimittelkosten für die Anwendung gemäß Fachinformation (400 mg einmal täglich = 4 Hartkapseln à 100 mg einmal täglich) über ein ganzes Jahr (1.460 Hartkapseln, Kosten tablettengenau berechnet auf Basis der Kosten für eine Packung à 120 Hartkapseln, siehe Tabelle 3-17), dazu kommen die Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (Messung des Thiamin-Spiegels, siehe Tabelle 3-20). Die Arzneimittelkosten sind tablettengenau berechnet.

Angaben zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V und VerfO des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020), da Fedratinib ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ist (Orphan Drug, siehe Abschnitt 3.1).

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 sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungssituation

Patienten mit Myelofibrose haben eine ungünstige Prognose sowie eine limitierte Anzahl an Behandlungsmöglichkeiten. Die relevanten Leitlinien empfehlen momentan Ruxolitinib für Patienten mit Splenomegalie oder krankheitsbedingten Symptomen, die nicht für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet sind. Für Patienten mit Splenomegalie oder krankheitsbedingten Symptomen, für die eine Behandlung mit Ruxolitinib nicht oder nicht mehr infrage kommen, gab es bislang keine zugelassene Therapieoption. In diesem Fall kommen problemorientierte Therapien, die nicht für die Myelofibrose zugelassen sind, oder die Teilnahme an einer klinischen Studie in Betracht (Griesshammer et al. 2018).

Fedratinib ist für MF-Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind, eine Alternative zu Ruxolitinib, insbesondere für Patienten mit einer Thrombozytenzahl zwischen 50 und $100 \times 10^9/l$, für die eine verringerte Ruxolitinib-Startdosis angezeigt ist. Für MF-Patienten mit Splenomegalie oder krankheitsbedingten Symptomen, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, stellt Fedratinib die einzige zugelassene Therapiealternative zu Ruxolitinib dar, wenn Patienten nicht, unzureichend oder nicht mehr auf Ruxolitinib ansprechen, eine Intoleranz gegenüber Ruxolitinib aufweisen oder unter Ruxolitinib einen Krankheitsprogress erleiden. Da Fedratinib damit eine wichtige therapeutische Lücke füllt (siehe Abschnitt 3.2.2), ist zu erwarten, dass ein Großteil der erwachsenen MF-Patienten mit Splenomegalie oder krankheitsbedingten Symptomen eine Behandlung mit Fedratinib erhalten wird. Fedratinib bietet den Patienten, die für Ruxolitinib nicht oder nicht mehr infrage kommen, eine wirksame und sichere Therapieoption, die eine Verringerung der Splenomegalie und die Reduktion der Symptomlast ermöglicht sowie die Lebensqualität der Patienten verbessert (Pardanani et al. 2015; Harrison et al. 2017; Harrison et al. 2019; Harrison et al. 2020; Mesa et al. 2019; Talpaz und Kiladjian 2020).

Kontraindikationen und weitere Einschränkungen

Es gibt keine Kontraindikationen, die die Versorgungsanteile von Fedratinib wesentlich beeinflussen. Fedratinib darf gemäß Fachinformation nicht eingesetzt werden, wenn eine Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Bestandteile der Filmtablette besteht (Celgene Europe B.V. 2021). Der Anteil an Patienten mit solchen Überempfindlichkeiten wird als unerheblich eingestuft.

Außerdem wird die Anwendung von Fedratinib während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht empfohlen (Celgene Europe B.V. 2021). Der Anteil an schwangeren Patientinnen dürfte

sehr gering sein, da die Myelofibrose eine Erkrankung des höheren Alters ist (siehe Abschnitt 3.2.3).

Fedratinib kommt – ebenso wie Ruxolitinib – nur für diejenigen MF-Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen infrage, die zu Behandlungsbeginn eine Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9/l$ aufweisen (Celgene Europe B.V. 2021, Novartis Europharm Limited 2020). Der Anteil der MF-Patienten mit einer Thrombozytenzahl unter $50 \times 10^9/l$ liegt zwischen 1,8 % und 21,0 % (siehe Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10) und ist in der Berechnung der Zielpopulation für Fedratinib bereits berücksichtigt (siehe Abschnitt 3.2.3).

Fedratinib sollte bei Patienten mit Thiamin-Defizienz nicht angewendet werden. Eine Thiamin-Defizienz ist durch Thiamin-Supplementierung behandelbar. Wenn der Thiaminspiegel aufgefüllt wurde und im Normbereich liegt, kann Fedratinib angewendet werden (Celgene Europe B.V. 2021).

Therapieabbrüche

In der Zulassungsstudie JAKARTA (MF-Patienten, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind) brachen 13,5 % (13/96) der gemäß Fachinformation mit Fedratinib behandelten Patienten die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) ab, die im Rahmen der Behandlung auftraten. In der ebenfalls zulassungsrelevanten Studie JAKARTA2 (MF-Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden) kam es bei 13,4 % (13/97) der gemäß Fachinformation mit Fedratinib behandelten Patienten zum Therapieabbruch aufgrund von UE, die im Rahmen der Behandlung auftraten (siehe Modul 4). Es lässt sich gegenwärtig nicht zuverlässig beurteilen, inwiefern diese Werte auf den Versorgungsalltag übertragbar sind und inwieweit sie die Versorgungsanteile beeinflussen werden. Die meisten UE in den beiden Zulassungsstudien waren mild bis moderat und führten nicht zum Abbruch der Behandlung.

Patienten- und Arztpräferenzen

Die Therapieentscheidung muss patientenindividuell getroffen werden, orientiert sich an den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien (siehe Abschnitt 3.2.2) und hängt unter anderem vom Allgemeinzustand, von Komorbiditäten, von der Toxizität der Vortherapien und von Krankheitsfaktoren ab. Es lässt sich gegenwärtig nicht abschätzen, wie Patienten- und Arztpräferenzen den Versorgungsanteil von Fedratinib beeinflussen werden.

Ambulant/stationär

Es wird davon ausgegangen, dass Fedratinib in der Regel im ambulanten Bereich eingesetzt wird, da es sich um eine orale Monotherapie handelt.

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.

Der Versorgungsanteil von Fedratinib lässt sich nicht zuverlässig quantifizieren. Es wird jedoch aus den oben genannten Gründen davon ausgegangen, dass ein erheblicher Teil der MF-Patienten mit Splenomegalie oder krankheitsbedingten Symptomen diese zielgerichtete Therapieoption erhalten wird.

Zu beachten ist, dass die ermittelte Spanne für die Zahl der Patienten in der Zielpopulation sehr breit ist (siehe Abschnitt 3.2.4). Da die Myelofibrose eine seltene Erkrankung ist, lässt die begrenzte Datenlage keine präzisere Schätzung zu.

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). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationen in Abschnitt 3.3 stammen aus der Fachinformation für Fedratinib (Inrebic[®]) sowie öffentlichen Quellen. Die herangezogenen Quellen sind jeweils entsprechend referenziert. Es wurde keine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Celgene Europe B.V. (2021). Fachinformation / Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Inrebic 100 mg Hartkapseln. Stand der Information: Februar 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (2020). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert am 16. Juli 2020, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 15.12.2020 B2, in Kraft getreten am 16. Dezember 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2323/VerfO_2020-07-16_iK-2020-12-16.pdf [Zugriffsdatum: 13 Jan 2021].
3. Griesshammer M, Baerlocher GM, Döhner K, Gisslinger H, Koschmieder S, Petrides PE und Lengfelder E (2018). Leitlinie ICD-10 D47.1 Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen: Primäre Myelofibrose (PMF) Onkopedia. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/primaere-myelofibrose-pmf/@@view/pdf/20180918-051944.pdf> [Zugriffsdatum: 15 Jan 2021].
4. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, Jourdan E, Silver RT, Schouten HC, Passamonti F, Zweegman S, Talpaz M, et al. (2019). Health-Related Quality of Life (HRQoL) with Fedratinib, a Selective, Oral Inhibitor of Janus Kinase 2 (JAK2), in the Phase II JAKARTA2 Study in Patients with Intermediate- or High-Risk Myelofibrosis Previously Treated with Ruxolitinib. *Blood* 134, 2207-2207.
5. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Jourdan E, Silver RT, Schouten HC, Passamonti F, Zweegman S, Talpaz M, et al. (2020). Fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: An updated analysis of the JAKARTA2 study using stringent criteria for ruxolitinib failure. *Am J Hematol* 95, 594-603.
6. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Tiu RV, Zachee P, Jourdan E, Winton E, Silver RT, Schouten HC, et al. (2017). Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study. *Lancet Haematol* 4, e317-e324.
7. Kassenärztliche Bundesvereinigung (2021). Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen, Berlin, Stand 2021/1. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2021.pdf [Zugriffsdatum: 13 Jan 2021].
8. Mesa RA, Schaap N, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, Passamonti F, Zweegman S, Talpaz M, Verstovsek S, Rose S, Tang D, et al. (2019). Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Patients with Myelofibrosis Treated with Fedratinib, an Oral, Selective Inhibitor of Janus Kinase 2 (JAK2), in the Randomized, Placebo-Controlled, Phase III JAKARTA Study. *Blood* 134, 704-704.
9. Novartis Europharm Limited (2020). Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Jakavi® Tabletten. Stand Juni 2020. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/pdf/014060> [Zugriffsdatum: 13 Jan 2021].

10. Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, Cervantes F, Mesa RA, Milligan D, Masszi T, Mishchenko E, Jourdan E, Vannucchi AM, et al. (2015). Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 1, 643-651.

11. Talpaz M und Kiladjian JJ (2020). Fedratinib, a newly approved treatment for patients with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis. *Leukemia* doi:10.1038/s41375-020-0954-2.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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. 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.

Alle in diesem Abschnitt genannten Informationen entstammen, wenn nicht anders angegeben, der Fachinformation für Fedratinib (Inrebic[®]) (Celgene Europe B.V. 2021b).

Diagnostik

Fedratinib soll angewendet werden, wenn eine PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen vorliegt. Die entsprechenden Diagnosekriterien sind in Abschnitt 3.2.1 dargestellt.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Behandlung mit Inrebic soll unter Aufsicht von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die Erfahrung mit der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs haben.

Dosierung und Behandlungsdauer

Patienten, die vor Beginn der Inrebic-Behandlung mit Ruxolitinib behandelt werden, müssen Ruxolitinib gemäß der Fachinformation von Ruxolitinib ausschleichen und absetzen.

Vor Beginn der Behandlung mit Inrebic, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wie klinisch angezeigt sollten die Werte von Thiamin (Vitamin B1), ein großes Blutbild, Leberpanel, Amylase/Lipase, Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN) und Kreatinin erhoben werden. Eine Behandlung mit Inrebic sollte bei Patienten mit Thiaminmangel erst begonnen werden, wenn die Thiaminspiegel aufgefüllt worden sind (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Der Beginn einer Behandlung mit Inrebic wird bei Patienten mit einem Ausgangswert der Thrombozytenzahl von unter $50 \times 10^9/l$ und einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) von $< 1,0 \times 10^9/l$ nicht empfohlen.

Es wird empfohlen, in den ersten 8 Wochen der Behandlung prophylaktische Antiemetika gemäß lokaler Behandlungsstandards zu verwenden und danach wie klinisch angezeigt fortzusetzen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die Verabreichung von Inrebic mit einer fettreichen Mahlzeit kann die Häufigkeit von Übelkeit und Erbrechen verringern.

Die empfohlene Dosis von Inrebic beträgt 400 mg einmal täglich.

Die Behandlung kann fortgeführt werden, solange die Patienten klinischen Nutzen daraus ziehen. Dosisanpassungen sollten bei hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitäten in Betracht gezogen werden (Tabelle 3-22). Inrebic sollte bei Patienten, die eine Dosis von 200 mg täglich nicht vertragen, abgesetzt werden.

Wenn eine Dosis versäumt wird, sollte die nächste geplante Dosis am folgenden Tag eingenommen werden. Es sollten keine zusätzlichen Kapseln eingenommen werden, um die versäumte Dosis auszugleichen.

Dosisanpassungen

Dosisanpassungen bei hämatologischen Toxizitäten, nicht-hämatologischen Toxizitäten sowie zum Management einer Wernicke-Enzephalopathie sind in Tabelle 3-22 dargestellt.

Dosismanagement von Thiaminspiegeln

Vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung sollten Thiaminspiegel aufgefüllt werden, wenn sie niedrig sind. Während der Behandlung sollten Thiaminspiegel in regelmäßigen Abständen (z. B. monatlich während der ersten 3 Monate und danach alle 3 Monate) und wie klinisch angezeigt (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation) beurteilt werden.

Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren

Wenn die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, sollte die Dosis von Inrebic auf 200 mg reduziert werden. Die Patienten sollten sorgfältig (z. B. mindestens wöchentlich) in Bezug auf die Sicherheit überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

In Fällen, in denen die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP3A4-Inhibitors abgebrochen wird, sollte die Inrebic-Dosis in den ersten zwei Wochen nach Absetzen des CYP3A4-Inhibitors auf 300 mg einmal täglich und danach auf 400 mg einmal täglich bei entsprechender Verträglichkeit erhöht werden. Zusätzliche Dosisanpassungen sollten bei Bedarf vorgenommen werden, basierend auf der Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit im Zusammenhang mit Inrebic.

Erneute Dosiserhöhung

Wenn die durch Inrebic hervorgerufene Nebenwirkung, die zu einer Dosisreduktion führte, durch eine wirksame Behandlung unter Kontrolle gebracht ist und die Toxizität für mindestens 28 Tage behoben ist, kann die Dosis wieder um eine Dosisstufe pro Monat bis zur ursprünglichen Dosis erhöht werden. Eine erneute Dosiserhöhung wird nicht empfohlen, wenn die Dosisreduktion wegen einer nicht-hämatologischen Toxizität Grad 4, Alaninaminotransferase (ALT) \geq Grad 3, Aspartataminotransferase (AST) \geq Grad 3 oder einer Erhöhung des Gesamtbilirubins oder wegen des Wiederauftretens einer hämatologischen Toxizität Grad 4 erfolgte.

Tabelle 3-22: Dosisreduktionen bei hämatologischen und nicht-hämatologischen behandlungsbedingten Toxizitäten sowie zum Management einer Wernicke-Enzephalopathie

Hämatologische Toxizität	Dosisreduktion
Thrombozytopenie Grad 3 mit aktiven Blutungen (Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$) oder Thrombozytopenie Grad 4 (Thrombozytenzahl $< 25 \times 10^9/l$)	Inrebic-Dosis unterbrechen, bis eine Rückbildung auf \leq Grad 2 (Thrombozytenzahl $< 75 \times 10^9/l$) oder den Ausgangswert erreicht wird. Wiederaufnahme der täglichen Dosis mit 100 mg unter der letzten verabreichten Dosis.
Neutropenie Grad 4 (absolute Neutrophilenzahl [ANC] $< 0,5 \times 10^9/l$)	Inrebic-Dosis unterbrechen, bis eine Rückbildung auf \leq Grad 2 (ANC $< 1,5 \times 10^9/l$) oder den Ausgangswert erreicht wird. Wiederaufnahme der täglichen Dosis mit 100 mg unter der letzten verabreichten Dosis. Granulozyten-Wachstumsfaktoren können nach Ermessen des Arztes verwendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).
Anämie Grad 3 und höher, Transfusion angezeigt (Hämoglobinwert $< 8,0$ g/dl)	Inrebic-Dosis unterbrechen, bis eine Rückbildung auf \leq Grad 2 (Hämoglobinwert $< 10,0$ g/dl) oder den Ausgangswert erreicht wird. Wiederaufnahme der täglichen Dosis mit 100 mg unter der letzten verabreichten Dosis.
Erneutes Auftreten einer hämatologischen Toxizität Grad 4	Inrebic nach Ermessen des Arztes absetzen.
Nicht-hämatologische Toxizität	Dosisreduktion
Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhoe \geq Grad 3 ohne Ansprechen auf unterstützende Maßnahmen innerhalb von 48 Stunden	Inrebic-Dosis unterbrechen, bis eine Rückbildung auf \leq Grad 1 oder den Ausgangswert erreicht wird. Wiederaufnahme der täglichen Dosis mit 100 mg unter der letzten verabreichten Dosis.
ALT/AST \geq Grad 3 ($> 5,0$ bis $20,0 \times$ obere Normgrenze [ULN]) oder Bilirubin \geq Grad 3 ($> 3,0$ bis $10,0$ ULN)	Inrebic-Dosis unterbrechen, bis eine Rückbildung auf \leq Grad 1 (AST/ALT [$>$ ULN – $3,0 \times$ ULN] oder Bilirubin [$>$ ULN – $1,5 \times$ ULN]) oder den Ausgangswert erreicht wird. Wiederaufnahme der täglichen Dosis mit 100 mg unter der letzten verabreichten Dosis. ALT, AST und Bilirubin (gesamt und direkt) alle 2 Wochen für mindestens 3 Monate nach der Dosisreduktion überwachen. Bei erneutem Anstieg auf Grad 3 oder höher die Behandlung mit Inrebic abbrechen.
Amylase/Lipase \geq Grad 3 ($> 2,0$ bis $5,0 \times$ ULN)	Inrebic-Dosis unterbrechen, bis eine Rückbildung auf Grad 1 ($>$ ULN – $1,5 \times$ ULN) oder der Ausgangswert erreicht wird. Wiederaufnahme der täglichen Dosis mit 100 mg unter der letzten verabreichten Dosis. Amylase/Lipase alle 2 Wochen für mindestens 3 Monate nach der Dosisreduktion überwachen.

	Bei erneutem Anstieg auf Grad 3 oder höher die Behandlung mit Inrebic abbrechen.
Andere nicht-hämatologische Toxizitäten \geq Grad 3	Inrebic-Dosis unterbrechen, bis eine Rückbildung auf \leq Grad 1 oder der Ausgangswert erreicht wird. Wiederaufnahme der täglichen Dosis mit 100 mg unter der letzten verabreichten Dosis.
Management der Thiaminspiegel und einer Wernicke-Enzephalopathie	Dosisreduktion
Für Thiaminspiegel unterhalb des Normbereichs (74 bis 222 nmol/l)*, aber \geq 30 nmol/l ohne Anzeichen oder Symptome einer Wernicke-Enzephalopathie	Inrebic-Behandlung unterbrechen. Täglich 100 mg Thiamin oral verabreichen, bis die Thiaminspiegel wieder im Normbereich* liegen. Erwägen Sie die Wiederaufnahme der Behandlung mit Inrebic, wenn die Thiaminspiegel im Normbereich* liegen.
Für Thiaminspiegel $<$ 30 nmol/l ohne Anzeichen oder Symptome einer WE	Inrebic-Behandlung unterbrechen. Leiten Sie eine parenterale Thiaminbehandlung in therapeutischer Dosierung ein, bis die Thiaminspiegel wieder im Normbereich* liegen. Erwägen Sie die Wiederaufnahme der Behandlung mit Inrebic, wenn die Thiaminspiegel im Normbereich* liegen.
Bei Anzeichen oder Symptomen einer Wernicke-Enzephalopathie unabhängig vom Thiaminspiegel	Setzen Sie Inrebic ab und verabreichen Sie sofort Thiamin parenteral in therapeutischer Dosierung.
*Der Normbereich für Thiamin kann je nach der im Labor verwendeten Messmethode unterschiedlich sein.	
ALT: Alaninaminotransferase; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; AST: Aspartataminotransferase; ULN: obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)	

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance [CLcr] 15 ml/min bis 29 ml/min nach Cockcroft-Gault [C-G]) sollte die Dosis auf 200 mg reduziert werden. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (CLcr 30 ml/min bis 89 ml/min nach C-G) wird keine Anpassung der Anfangsdosis empfohlen. Aufgrund einer möglichen Erhöhung der Exposition kann bei Patienten mit vorbestehender mäßiger Nierenfunktionsstörung eine mindestens wöchentliche Überwachung in Bezug auf die Sicherheit erforderlich sein und, falls notwendig, Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen.

Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Inrebic wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Die Anwendung von Inrebic sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C oder Gesamtbilirubin $>$ 3 \times ULN und jede AST-

Erhöhung) vermieden werden. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (> 65 Jahre) ist keine zusätzliche Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Inrebic wird oral eingenommen.

Die Kapseln dürfen nicht geöffnet, zerbrochen oder zerkaut werden. Die Kapseln sollten im Ganzen vorzugsweise mit Wasser geschluckt werden und können zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Verabreichung mit einer fettreichen Mahlzeit kann die Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen verringern, daher wird die Einnahme mit einer Mahlzeit empfohlen.

Überdosierung

Die Erfahrung zur Überdosierung von Inrebic ist begrenzt. Während der klinischen Studien mit Inrebic bei Myelofibrose-Patienten wurde die Dosierung auf bis zu 600 mg pro Tag erhöht, einschließlich einer versehentlichen Überdosierung von 800 mg. Bei Dosierungen über 400 mg traten tendenziell häufiger gastrointestinale Toxizität, Ermüdung und Schwindelgefühl sowie Anämie und Thrombozytopenie auf. In gepoolten klinischen Studiendaten war eine Enzephalopathie einschließlich der Wernicke-Enzephalopathie mit Dosen von 500 mg assoziiert. Im Falle einer Überdosierung sollte Inrebic nicht weiter verabreicht werden; die Person sollte klinisch überwacht werden und unterstützende Maßnahmen sollten, wie klinisch angezeigt, durchgeführt werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Enzephalopathie, einschließlich Wernicke-Enzephalopathie

Fälle von schwerwiegender und tödlich endender Enzephalopathie, einschließlich der Wernicke-Enzephalopathie, wurden bei Patienten berichtet, die Inrebic einnahmen. Bei der Wernicke-Enzephalopathie handelt es sich um einen neurologischen Notfall, der auf einen Mangel an Thiamin (Vitamin B1) zurückzuführen ist. Zu den Anzeichen und Symptomen der Wernicke-Enzephalopathie können Ataxie, psychische Veränderungen und Ophthalmoplegie (z. B. Nystagmus, Diplopie) gehören. Jede psychische Veränderung, Verwirrung oder

Gedächtnisstörung sollte Anlass zur Besorgnis über eine mögliche Enzephalopathie, einschließlich der Wernicke-Enzephalopathie, geben und eine vollständige Beurteilung einschließlich einer neurologischen Untersuchung, einer Beurteilung des Thiaminspiegels und einer Bildgebung nach sich ziehen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation).

Schwerwiegende Fälle von Enzephalopathie, einschließlich eines bestätigten Falls einer Wernicke-Enzephalopathie, wurden bei 1,3 % (8/608) der Patienten berichtet, die in klinischen Studien mit Inrebic behandelt wurden; 7 Patienten nahmen vor dem Auftreten neurologischer Befunde Inrebic in einer Dosierung von 500 mg täglich ein und wiesen prädisponierende Faktoren wie Mangelernährung, gastrointestinale Nebenwirkungen und andere Risikofaktoren auf, die zu Thiaminmangel führen konnten. Bei einem Patienten, der mit 400 mg Inrebic behandelt wurde, wurde eine hepatische Enzephalopathie festgestellt. Die meisten Ereignisse klangen mit einigen verbleibenden neurologischen Symptomen wie Gedächtnisverlust, kognitive Beeinträchtigung und Schwindelgefühl ab, mit Ausnahme eines tödlich verlaufenen Falles (1/608; 0,16 %). Dabei handelte es sich um einen Patienten mit Kopf- und Halskrebs, Hirnmetastasen, Schwierigkeiten beim Essen und Gewichtsverlust, der in einer Studie für eine andere Indikation 500 mg Fedratinib erhielt.

Die Thiaminspiegel und der Ernährungszustand der Patienten sollten vor Beginn der Behandlung mit Inrebic, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung (z. B. monatlich während der ersten 3 Monate und danach alle 3 Monate) und wie klinisch angezeigt beurteilt werden. Die Behandlung mit Inrebic sollte bei Patienten mit Thiaminmangel nicht begonnen werden. Vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung sollten Thiaminspiegel aufgefüllt werden, wenn sie niedrig sind. Bei Verdacht auf Enzephalopathie ist die Behandlung mit Inrebic sofort abzubrechen und eine parenterale Thiaminbehandlung einzuleiten, wobei alle möglichen Ursachen zu prüfen sind. Die Patienten sollten überwacht werden, bis die Symptome abgeklungen sind oder sich gebessert und die Thiaminspiegel sich normalisiert haben.

Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie

Die Behandlung mit Inrebic kann zu Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie führen. Große Blutbilder sollten vor Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wie klinisch angezeigt erstellt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation). Inrebic wurde nicht bei Patienten mit einem Ausgangswert der Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$ und ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ untersucht.

Anämie

Eine Anämie tritt im Allgemeinen innerhalb der ersten 3 Monate der Behandlung auf. Patienten, die zu Beginn der Therapie einen Hämoglobinspiegel unter 10,0 g/dl haben, entwickeln während der Behandlung mit höherer Wahrscheinlichkeit eine Anämie von Grad 3 oder höher und sollten sorgfältig überwacht werden (z. B. einmal wöchentlich im ersten Monat, bis der Hämoglobinspiegel sich verbessert). Patienten, die eine Anämie entwickeln, können Bluttransfusionen benötigen. Erwägen Sie eine Dosisreduktion für Patienten, die eine Anämie entwickeln, insbesondere für diejenigen, die eine Erythrozyten-Transfusionsabhängigkeit entwickeln (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation).

Thrombozytopenie

Eine Thrombozytopenie tritt im Allgemeinen innerhalb der ersten 3 Monate der Behandlung auf. Patienten, die zu Beginn der Therapie eine niedrige Thrombozytenzahl ($< 100 \times 10^9/l$) haben, entwickeln während der Behandlung mit höherer Wahrscheinlichkeit eine Thrombozytopenie von Grad 3 oder höher und sollten sorgfältig überwacht werden (z. B. einmal wöchentlich im ersten Monat, bis die Thrombozytenzahl sich verbessert) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation). Eine Thrombozytopenie ist im Allgemeinen reversibel und wird in der Regel durch unterstützende Behandlung wie Dosisunterbrechungen, Dosisreduktion und/oder Thrombozytentransfusionen, falls erforderlich, gehandhabt. Die Patienten sollten auf das erhöhte Blutungsrisiko, das mit einer Thrombozytopenie assoziiert ist, aufmerksam gemacht werden.

Neutropenie

Eine Neutropenie war im Allgemeinen reversibel und wurde durch ein vorübergehendes Absetzen von Inrebic gehandhabt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation).

Gastrointestinale Ereignisse

Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe gehören zu den häufigsten Nebenwirkungen bei den mit Inrebic behandelten Patienten. Die meisten Nebenwirkungen sind Grad 1 oder 2 und treten normalerweise innerhalb der ersten 2 Wochen der Behandlung auf. Ziehen Sie die Gabe einer geeigneten prophylaktischen antiemetischen Therapie (z. B. 5-HT₃-Rezeptorantagonisten) während der Inrebic-Behandlung in Betracht. Behandeln Sie Diarrhoe mit Antidiarrhoika sofort beim ersten Auftreten der Symptome. Bei Fällen von Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe von Grad 3 oder höher, die nicht innerhalb von 48 Stunden auf unterstützende Maßnahmen ansprechen, sollte die Dosis von Inrebic unterbrochen werden, bis sie auf Grad 1 oder weniger/den Zustand vor Behandlungsbeginn abgeklungen sind. Die tägliche Dosis sollte mit 100 mg unter der letzten verabreichten Dosis wieder aufgenommen werden. Die Thiaminspiegel sollten überwacht und bei Bedarf aufgefüllt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation).

Hepatische Toxizität

Unter der Behandlung mit Inrebic wurden Erhöhungen von ALT und AST und ein Fall von Leberversagen berichtet. Die Leberfunktion der Patienten sollte bei Behandlungsbeginn, in den ersten 3 Monaten mindestens monatlich, während der Behandlung in regelmäßigen Abständen und wie klinisch angezeigt überwacht werden. Wenn eine Toxizität beobachtet wird, sollten die Patienten bis zur Ausheilung mindestens alle 2 Wochen überwacht werden. ALT- und AST-Erhöhungen waren mit Dosisanpassungen oder dauerhaftem Behandlungsabbruch im Allgemeinen reversibel (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation).

Erhöhte Amylase/Lipase

Unter der Behandlung mit Inrebic wurden Erhöhungen der Amylase und/oder Lipase und ein Fall von Pankreatitis berichtet. Amylase und Lipase der Patienten sollten bei Behandlungsbeginn, in den ersten 3 Monaten mindestens monatlich, während der Behandlung in regelmäßigen Abständen und wie klinisch angezeigt überwacht werden. Wenn eine Toxizität

beobachtet wird, sollten die Patienten bis zur Ausheilung mindestens alle 2 Wochen überwacht werden. Für Amylase und/oder Lipase von Grad 3 oder höher werden Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation).

Erhöhtes Kreatinin

Unter der Behandlung mit Inrebic wurden Erhöhungen des Kreatininspiegels berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Kreatininspiegel der Patienten sollten bei Behandlungsbeginn, in den ersten 3 Monaten mindestens monatlich, während der Behandlung in regelmäßigen Abständen und wie klinisch angezeigt überwacht werden. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung (CL_{cr} 15 ml/min bis 29 ml/min nach C-G) werden Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Verabreichung von Inrebic mit starken CYP3A4-Inhibitoren erhöht die Inrebic-Exposition. Eine erhöhte Exposition mit Inrebic kann das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen. Ziehen Sie anstelle von starken CYP3A4-Inhibitoren alternative Therapien in Betracht, die die CYP3A4-Aktivität nicht stark hemmen. Wenn starke CYP3A4-Inhibitoren nicht ersetzt werden können, sollte die Dosis von Inrebic bei Verabreichung mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Ritonavir) reduziert werden. Die Patienten sollten sorgfältig (z. B. mindestens wöchentlich) in Bezug auf die Sicherheit überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation).

Wirkstoffe, die gleichzeitig CYP3A4 und CYP2C19 hemmen (z. B. Fluconazol, Fluvoxamin), oder die Kombination von CYP3A4- und CYP2C19-Inhibitoren können die Inrebic-Exposition erhöhen und sollten bei Patienten, die Inrebic erhalten, vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Wirkstoffe, die stark oder moderat CYP3A4 induzieren (z. B. Phenytoin, Rifampicin, Efavirenz), können die Inrebic-Exposition verringern und sollten bei Patienten, die Inrebic erhalten, vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Wenn Inrebic zusammen mit einem Substrat von CYP3A4 (z. B. Midazolam, Simvastatin), CYP2C19 (z. B. Omeprazol, S-Mephenytoin) oder CYP2D6 (z. B. Metoprolol, Dextromethorphan) verabreicht werden soll, sollten Dosisanpassungen der gemeinsam verabreichten Arzneimittel nach Bedarf unter enger Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Die gleichzeitige Anwendung von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und Inrebic wurde nicht untersucht. Die Sicherheit und Wirksamkeit einer gemeinsamen Anwendung ist nicht bekannt (siehe Abschnitte 4.5 und 4.2 der Fachinformation).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Erfahrung in der Altersgruppe von 75 Jahren und älter ist begrenzt. In klinischen Studien waren 13,8 % (28/203) der mit Inrebic behandelten Patienten 75 Jahre und älter, wobei schwerwiegende Nebenwirkungen und Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Behandlung führten, häufiger auftraten.

Sonstige Bestandteile

Inrebic-Kapseln enthalten weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., sie sind nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Fedratinib

Fedratinib wird *in vitro* von mehreren CYP metabolisiert, überwiegend durch CYP3A4 und zu einem geringeren Anteil durch CYP2C19, sowie durch flavinhaltige Monooxygenasen (FMO).

Starke und moderate CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol (starker CYP3A4-Inhibitor: 200 mg zweimal täglich) mit einer Einzeldosis Fedratinib (300 mg) vergrößerte die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von Fedratinib vom Zeitpunkt Null bis unendlich (AUC_{inf}) um etwa das 3-Fache (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Auf der Grundlage von physiologiebasierten pharmakokinetischen (PBPK) Simulationen vergrößert die gleichzeitige Anwendung moderater CYP3A4-Inhibitoren, Erythromycin (500 mg dreimal täglich) oder Diltiazem (120 mg zweimal täglich), und einmal täglich verabreichtem Fedratinib 400 mg voraussichtlich die AUC von Fedratinib im Steady State um das 1,2- bzw. 1,1-Fache. Nebenwirkungen nach einer länger andauernden gleichzeitigen Anwendung eines moderaten CYP3A4-Inhibitors können nicht ausgeschlossen werden.

Gleichzeitige Hemmung von CYP3A4 und CYP2C19

Die Wirkung der gleichzeitigen Anwendung eines dualen Inhibitors oder einer Kombination von CYP3A4- und CYP2C19-Inhibitoren auf die Pharmakokinetik von Fedratinib wurde nicht untersucht. Die PBPK-Simulationen deuten darauf hin, dass die gemeinsame Verabreichung eines dualen CYP3A4- und CYP2C19-Inhibitors mit einer Einzeldosis Fedratinib die AUC_{inf} von Fedratinib um etwa das 4-Fache erhöhen kann, und die Situation kann sich bei der Verabreichung mehrerer Dosen Fedratinib aufgrund des komplexen Zusammenspiels von CYP-Enzym-Autoinhibition und -Autoinduktion ändern. Wirkstoffe, die gleichzeitig CYP3A4 und CYP2C19 hemmen (z. B. Fluconazol, Fluvoxamin), oder die Kombination von CYP3A4- und CYP2C19-Inhibitoren können die Fedratinib-Exposition erhöhen und sollten bei Patienten, die Fedratinib erhalten, vermieden werden.

Starke und moderate CYP3A4-Induktoren

Die gemeinsame Anwendung von Rifampicin (starker CYP3A4-Induktor: 600 mg einmal täglich) oder Efavirenz (moderater CYP3A4-Induktor: 600 mg einmal täglich) mit einer Einzeldosis Fedratinib (500 mg) senkte die AUC_{inf} von Fedratinib um etwa 80 % bzw. 50 %.

Protonenpumpenhemmer

Die gemeinsame Anwendung von Pantoprazol (Protonenpumpenhemmer: 40 mg täglich) mit einer Einzeldosis Fedratinib (500 mg) erhöhte die AUC_{inf} von Fedratinib in einem klinisch nicht signifikanten Ausmaß (um das 1,15-Fache). Daher ist nicht zu erwarten, dass eine Erhöhung des pH-Wertes im Magen klinisch bedeutsame Auswirkungen auf die Fedratinib-Exposition hat, und bei gleichzeitiger Anwendung von Fedratinib mit Wirkstoffen, die den pH-Wert im Magen erhöhen, ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Wirkung von Fedratinib auf andere Arzneimittel

Auswirkungen auf Enzyme: Arzneimittel, Substrate von CYP3A4, CYP2C19 oder CYP2D6

Die gleichzeitige Anwendung von Fedratinib mit dem CYP3A4-Substrat Midazolam (2 mg), dem CYP2C19-Substrat Omeprazol (20 mg) und dem CYP2D6-Substrat Metoprolol (100 mg) erhöht die AUC_{inf} von Midazolam, Omeprazol und Metoprolol um das 3,8-, 2,8- bzw. 1,8-Fache und die Höchstkonzentrationen (C_{max}) um das 1,8-, 1,1- bzw. 1,6-Fache. Daher sollten Dosisanpassungen von Arzneimitteln, die Substrate von CYP3A4, CYP2C19 oder CYP2D6 sind, nach Bedarf unter enger Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit vorgenommen werden.

Auswirkungen auf Transporter

In *in-vitro*-Studien hemmt Fedratinib P-Glykoprotein (P-gp), Breast Cancer Resistance Protein (BCRP), Multidrug and Toxin Extrusion (MATE)1, MATE2-K, Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP)1B1, OATP1B3 und Organic Cation Transporter (OCT)2. Die *in-vivo*-Wirkung von Fedratinib auf die Substrate von Transportern wurde nicht untersucht. Bei Arzneimitteln, die sensitive Substrate dieser Transporter mit engem therapeutischem Index sind, wird zur Vorsicht geraten.

Hämatopoetische Wachstumsfaktoren

Die gleichzeitige Anwendung von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und Fedratinib wurde nicht untersucht. Es ist nicht bekannt, ob die JAK-Inhibition durch Fedratinib die Wirksamkeit der hämatopoetischen Wachstumsfaktoren senkt oder ob die hämatopoetischen Wachstumsfaktoren die Wirksamkeit von Fedratinib beeinträchtigen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Inrebic eine Schwangerschaft zu vermeiden sowie während der Behandlung mit Inrebic und für

mindestens einen Monat nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Daten bezüglich der Anwendung von Inrebic bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation); die Exposition in diesen Studien war geringer als die humane Exposition mit der empfohlenen Dosis. Basierend auf seinem Wirkmechanismus kann Inrebic den Fötus schädigen. Inrebic gehört zur Medikamentenklasse der JAK-Inhibitoren, die bei trächtigen Ratten und Kaninchen bei klinisch relevanter Exposition nachweislich zu embryo-fetaler Mortalität und Teratogenität geführt haben. Inrebic ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens einen Monat nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Wenn Inrebic während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn die Patientin während der Einnahme dieses Arzneimittels schwanger wird, ist die Patientin auf die potenzielle Gefährdung des Fötus hinzuweisen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Fedratinib/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Frauen sollten während der Behandlung mit Inrebic und für mindestens 1 Monat nach der letzten Dosis von Inrebic nicht stillen.

Fertilität

Es liegen keine Daten beim Menschen zu den Auswirkungen von Fedratinib auf die Fertilität vor. Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen auf die Fertilität bei Tieren bei klinisch relevanten Expositionen vor (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Inrebic hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten, bei denen ein Schwindelgefühl nach der Einnahme von Inrebic auftritt, sollten nicht am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex I Ib (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen in diesem Abschnitt ergeben sich aus Annex I Ib des EPAR für Fedratinib (Inrebic®) (European Medicines Agency 2021).

Inrebic ist ein Arzneimittel, das nur auf beschränkte ärztliche Verschreibung erhältlich ist. Es wird auf Abschnitt 4.2 der Fachinformation verwiesen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

EPAR Annex IV trifft nicht zu. Es sind jedoch entsprechende Angaben für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels in Annex I Id des EPAR für Fedratinib (Inrebic®) beschrieben (European Medicines Agency 2021).

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.4 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.

Maßnahmen zur Risikominimierung sind dem RMP für Fedratinib (Inrebic®) entnommen (Celgene Europe B.V. 2021a) und in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 3-23: Routinemaßnahmen zur Risikominimierung. Quelle: RMP, Tabelle 26

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken	
Anämie	<p>Routine-Risikokommunikation:</p> <p><u>Fachinformation</u> <i>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</i> Nähere Informationen zu Anämie-Ereignissen. Anämie ist als sehr häufige unerwünschte Arzneimittelwirkung gelistet.</p> <p><u>Packungsbeilage</u> <i>Abschnitt 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?</i> Anämie ist als sehr häufige Nebenwirkung gelistet.</p> <p>Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen:</p> <p><u>Fachinformation</u> <i>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</i> Beinhaltet nähere Informationen zu durchzuführenden Dosisreduktionen bei Auftreten einer Anämie Grad 3 und höher (Transfusion indiziert) während der Behandlung mit Fedratinib.</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
	<p><i>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i></p> <p>Warnhinweise, dass die Behandlung mit Fedratinib Anämie verursachen kann (im Allgemeinen innerhalb der ersten 3 Monate der Behandlung), dass vor Beginn der Behandlung mit Fedratinib, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und nach klinischer Indikation die Ausgangswerte des Vollblutbilds bestimmt werden sollten, und dass gegebenenfalls Bluttransfusionen und/oder Dosisreduktionen notwendig sind.</p> <p><u>Packungsbeilage</u></p> <p><i>Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der Einnahme von Inrebic beachten?</i></p> <p>Warnhinweise, mit einem Arzt oder Apotheker zu sprechen, wenn vor und während der Behandlung mit Fedratinib Anzeichen für eine niedrige Konzentrationen roter Blutkörperchen vorhanden sind, dass vor und während der Behandlung mit Fedratinib Blutuntersuchungen durchgeführt werden, und dass basierend auf den Ergebnissen der Blutuntersuchungen die Fedratinib-Dosis gegebenenfalls angepasst oder die Behandlung abgebrochen wird.</p> <p>Weitere Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die über die Produktinformation hinausgehen: Keine vorgeschlagen</p> <p>Rechtsstatus: Fedratinib ist ein Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung</p>
Thrombozytopenie/ Blutungen	<p>Routine-Risikokommunikation:</p> <p><u>Fachinformation</u></p> <p><i>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</i></p> <p>Nähere Informationen zu Thrombozytopenie-Ereignissen. Thrombozytopenie ist als sehr häufige unerwünschte Arzneimittelwirkung gelistet.</p> <p><u>Packungsbeilage</u></p> <p><i>Abschnitt 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?</i></p> <p>Thrombozytopenie ist als sehr häufige Nebenwirkung gelistet.</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen:</p> <p><u>Fachinformation</u> <i>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</i> Beinhaltet nähere Informationen zu durchzuführenden Dosisanpassungen bei Auftreten einer Thrombozytopenie Grad 3 mit aktiven Blutungen oder Thrombozytopenie Grad 4. <i>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i> Warnhinweise, dass die Behandlung mit Fedratinib Thrombozytopenie verursachen kann (im Allgemeinen innerhalb der ersten 3 Monate der Behandlung), dass vor Beginn der Behandlung mit Fedratinib, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und nach klinischer Indikation die Ausgangswerte des Vollblutbilds bestimmt werden sollten, und dass Thrombozytopenie im Allgemeinen reversibel ist und in der Regel durch unterstützende Maßnahmen wie Dosisunterbrechung, Dosisreduktion und/oder Thrombozytentransfusionen gehandhabt wird.</p> <p><u>Packungsbeilage</u> <i>Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der Einnahme von Inrebic beachten?</i> Warnhinweise, mit einem Arzt oder Apotheker zu sprechen, wenn vor und während der Behandlung mit Fedratinib Anzeichen für eine niedrige Anzahl an Blutplättchen vorhanden sind, dass vor und während der Behandlung mit Fedratinib Blutuntersuchungen durchgeführt werden, und dass basierend auf den Ergebnissen der Blutuntersuchungen die Fedratinib-Dosis gegebenenfalls angepasst oder die Behandlung abgebrochen wird.</p> <p>Weitere Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die über die Produktinformation hinausgehen: Keine vorgeschlagen</p> <p>Rechtsstatus: Fedratinib ist ein Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung</p>
Enzephalopathie, einschließlich Wernicke-Enzephalopathie	<p>Routine-Risikokommunikation:</p> <p><u>Fachinformation</u> <i>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i> Beinhaltet die Angabe, dass Enzephalopathie, einschließlich</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Wernicke-Enzephalopathie, bei mit Fedratinib behandelten Patienten aufgetreten ist, mit näheren Informationen zu Anzeichen und Symptomen.</p> <p><i>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</i></p> <p>Nähere Informationen zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen Wernicke-Enzephalopathie: Wernicke-Enzephalopathie ist als häufige unerwünschte Arzneimittelwirkung gelistet.</p> <p><u>Packungsbeilage</u></p> <p><i>Abschnitt 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?</i></p> <p>Nähere Informationen zu den Nebenwirkungen der Enzephalopathie, einschließlich Wernicke-Enzephalopathie.</p> <p>Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen:</p> <p><u>Fachinformation</u></p> <p><i>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</i></p> <p>Handlungsempfehlung zur Wiederanhebung niedriger Thiaminspiegel. Richtlinien zu Dosisanpassungen bei gastrointestinaler Toxizität und Thiaminspiegeln außerhalb des Normbereichs.</p> <p><i>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i></p> <p>Beinhaltet einen Warnhinweis, dass die Behandlung mit Fedratinib bei Patienten mit Thiaminmangel nicht begonnen werden sollte, und dass die Thiaminspiegel und der Ernährungszustand der Patienten vor Beginn der Behandlung mit Fedratinib, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung (z. B. monatlich während der ersten 3 Monate und danach alle 3 Monate) und wie klinisch angezeigt beurteilt werden sollten. Warnhinweis bezüglich gastrointestinaler Toxizität und Thiaminspiegeln.</p> <p>Warnhinweis, dass bei Verdacht auf Enzephalopathie, einschließlich Wernicke-Enzephalopathie, die Behandlung mit Fedratinib sofort abzubrechen und eine parenterale Thiaminbehandlung einzuleiten ist, wobei alle möglichen Ursachen zu prüfen sind. Bis die Symptome abklingen oder sich bessern und sich die Thiaminspiegel normalisieren sind die Patienten zu überwachen.</p> <p><u>Packungsbeilage</u></p> <p><i>Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der Einnahme von Inrebic beachten?</i></p> <p>Warnhinweise, mit einem Arzt oder Apotheker zu sprechen, wenn vor und während der Behandlung mit Fedratinib Anzeichen für Enzephalopathie, einschließlich Wernicke-Enzephalopathie</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
	<p>vorhanden sind, dass vor und während der Behandlung mit Fedratinib Blutuntersuchungen zur Überprüfung des Vitamin-B1-Spiegels durchgeführt werden, und dass basierend auf den Ergebnissen der Blutuntersuchungen die Fedratinib-Dosis gegebenenfalls angepasst oder die Behandlung abgebrochen werden muss.</p> <p>Weitere Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die über die Produktinformation hinausgehen: Keine vorgeschlagen</p> <p>Rechtsstatus: Fedratinib ist ein Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung</p>
Gastrointestinale Toxizität (Diarrhoe, Nausea, Erbrechen)	<p>Routine-Risikokommunikation:</p> <p><u>Fachinformation</u> <i>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i> Beinhaltet Warnhinweis, dass Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkung bei mit Fedratinib behandelten Patienten gehören.</p> <p><i>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</i> Diarrhoe, Erbrechen und Übelkeit sind als sehr häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen gelistet.</p> <p><u>Packungsbeilage</u> <i>Abschnitt 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?</i> Durchfall, Erbrechen und Übelkeit sind als sehr häufige Nebenwirkungen gelistet.</p> <p>Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen:</p> <p><u>Fachinformation</u> <i>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</i> Empfehlung, in den ersten 8 Wochen der Behandlung prophylaktische Antiemetika gemäß lokaler Behandlungsstandards zu verwenden und danach wie klinisch angezeigt fortzusetzen. Die Verabreichung von Fedratinib mit einer fettreichen Mahlzeit kann die Häufigkeit von Übelkeit und Erbrechen verringern.</p> <p><i>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i> Enthält Ratschläge bezüglich prophylaktischer Therapie und der Behandlung, die beim Auftreten der Symptome erfolgen sollte.</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Ratschlag, dass die Thiaminspiegel überwacht und bei Bedarf aufgefüllt werden sollten.</p> <p><u>Packungsbeilage</u> <i>Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der Einnahme von Inrebic beachten?</i></p> <p>Warnhinweise, mit einem Arzt oder Apotheker zu sprechen, wenn vor und während der Behandlung mit Fedratinib Symptome einschließlich Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall vorhanden sind.</p> <p>Weitere Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die über die Produktinformation hinausgehen: Keine vorgeschlagen</p> <p>Rechtsstatus: Fedratinib ist ein Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung</p>
Wichtige potentielle Risiken	
Pankreatitis	<p>Routine-Risikokommunikation:</p> <p><u>Fachinformation</u> <i>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</i></p> <p>Nähere Informationen zum Auftreten von Pankreatitis, erhöhter Lipase und erhöhter Amylase. Erhöhte Lipase und erhöhte Amylase sind als sehr häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen gelistet.</p> <p><u>Packungsbeilage</u> <i>Abschnitt 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?</i></p> <p>Veränderungen der Blutwterergebnisse (Erhöhung der Amylase- und Lipasespiegel) sind als sehr häufige Nebenwirkungen gelistet.</p> <p>Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen:</p> <p><u>Fachinformation</u> <i>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</i></p> <p>Beinhaltet Dosisempfehlungen für andere nicht-hämatologische Toxizitäten \geq Grad 3.</p> <p><i>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i></p> <p>Beinhaltet die Angabe, dass Amylase und Lipase der Patienten bei Behandlungsbeginn, in den ersten 3 Monaten mindestens monatlich und wie klinisch angezeigt überwacht werden sollten.</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Wenn eine Toxizität beobachtet wird, sollten die Patienten bis zur Ausheilung mindestens alle 2 Wochen überwacht werden.</p> <p><u>Packungsbeilage</u> <i>Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der Einnahme von Inrebic beachten?</i></p> <p>Warnhinweis, während der Behandlung mit Fedratinib mit einem Arzt oder Apotheker zu sprechen, falls der Patient Probleme mit der Bauchspeicheldrüse oder Leberprobleme oder Nierenprobleme hat oder jemals gehabt hat. Angabe, dass vor und während der Behandlung mit Fedratinib Blutuntersuchungen durchgeführt werden, um die Funktion der Bauchspeicheldrüse zu überprüfen, und dass basierend auf den Ergebnissen der Blutuntersuchungen die Fedratinib-Dosis gegebenenfalls angepasst oder die Behandlung abgebrochen werden muss.</p> <p>Weitere Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die über die Produktinformation hinausgehen: Keine vorgeschlagen</p> <p>Rechtsstatus: Fedratinib ist ein Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung</p>
Schwere Lebertoxizität	<p>Routine-Risikokommunikation: <u>Fachinformation</u> <i>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</i></p> <p>Nähere Informationen zum Auftreten von erhöhter ALT und erhöhter AST. Erhöhte ALT und erhöhte AST sind als sehr häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen gelistet.</p> <p><u>Packungsbeilage</u> <i>Abschnitt 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?</i></p> <p>Veränderungen der Blutwertergebnisse (ALT erhöht, AST erhöht) sind als sehr häufige Nebenwirkungen gelistet.</p> <p>Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen: <u>Fachinformation</u> <i>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</i></p> <p>Beinhaltet Dosisempfehlungen im Falle von ALT, AST oder Bilirubin \geq Grad 3.</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
	<p><i>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i></p> <p>Beinhaltet die Angabe, dass die Leberfunktion der Patienten bei Behandlungsbeginn, in den ersten 3 Monaten mindestens monatlich, während der Behandlung in regelmäßigen Abständen und wie klinisch angezeigt überwacht werden sollte. Wenn eine Toxizität beobachtet wird, sollten die Patienten bis zur Ausheilung mindestens alle 2 Wochen überwacht werden.</p> <p><u>Packungsbeilage</u></p> <p><i>Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der Einnahme von Inrebic beachten?</i></p> <p>Warnhinweis, während der Behandlung mit Fedratinib mit einem Arzt oder Apotheker zu sprechen, falls der Patient Leberprobleme hat oder jemals gehabt hat. Angabe, dass vor und während der Behandlung mit Fedratinib Blutuntersuchungen durchgeführt werden, um die Leberfunktion zu überprüfen, und dass basierend auf den Ergebnissen der Blutuntersuchungen die Fedratinib-Dosis gegebenenfalls angepasst oder die Behandlung abgebrochen werden muss.</p> <p>Weitere Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die über die Produktinformation hinausgehen: Keine vorgeschlagen</p> <p>Rechtsstatus: Fedratinib ist ein Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung</p>
Schwere Infektionen einschließlich viraler Reaktivierung	<p>Routine-Risikokommunikation: Keine vorgeschlagen</p> <p>Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen: Keine vorgeschlagen</p> <p>Rechtsstatus: Fedratinib ist ein Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
Fehlende Information	
Anwendung in Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung	<p>Routine-Risikokommunikation: <u>Fachinformation</u> <i>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung und Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften</i> Angabe, dass die Pharmakokinetik von Fedratinib bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht wurde.</p> <p>Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen: <u>Fachinformation</u> <i>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</i> Warnhinweis, die Anwendung von Fedratinib bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C oder Gesamtbilirubin > 3 × ULN und jede AST-Erhöhung) zu vermeiden.</p> <p>Weitere Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die über die Produktinformation hinausgehen: Keine vorgeschlagen</p> <p>Rechtsstatus: Fedratinib ist ein Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung</p>
Langzeitsicherheit, einschließlich sekundärer Malignitäten	<p>Routine-Risikokommunikation: Keine vorgeschlagen</p> <p>Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen: Keine vorgeschlagen</p> <p>Rechtsstatus: Fedratinib ist ein Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung</p>
ALT, Alaninaminotransferase; AST, Aspartataminotransferase; ULN: obere Normgrenze	

Die in Tabelle 3-23 beschriebenen Routinemaßnahmen zur Risikominimierung sind für die Handhabung der Sicherheitsbedenken des Arzneimittels ausreichend; zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung sind nicht vorgesehen (RMP Part V.1.2; Celgene Europe B.V. 2021a).

Als zusätzliche Pharmakovigilanzaktivität hinsichtlich aller beschriebenen Risiken werden die Studien FEDR-MF-002 und FEDR-CP-001 durchgeführt. Das primäre Ziel der Studie FEDR-MF-002 ist die Beurteilung der Wirksamkeit von Fedratinib (anhand des Anteils der Patienten mit Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$) im Vergleich zu Best Available Therapy und die weitere Beurteilung der Sicherheit von Fedratinib. Zu den sekundären Zielen der Studie gehören die Beurteilung der Sicherheit von Fedratinib und die Untersuchung der Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen bezüglich gastrointestinaler Ereignisse und Enzephalopathie, einschließlich Wernicke-Enzephalopathie (RMP Part VI Abschnitt II.C.2; Celgene Europe B.V. 2021a). Das Ziel der Studie FEDR-CP-001 ist die Charakterisierung der Auswirkungen moderater und schwerer Leberfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Fedratinib, um Handlungsempfehlungen für die Anwendung von Fedratinib bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen zu erstellen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 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 Therapieverstehens, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bestehen nicht.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die in Abschnitt 3.4 dargestellten Informationen entstammen der Fachinformation von Fedratinib (Inrebic®), dem EPAR und dem RMP.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Celgene Europe B.V. (2021a). EU-Risk Management Plan for Inrebic® (Fedratinib) Version 1.0, 19 Jan 2021.
2. Celgene Europe B.V. (2021b). Fachinformation / Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Inrebic 100 mg Hartkapseln. Stand der Information: Februar 2021.
3. European Medicines Agency (2021). European Public Assessment Report Inrebic.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Labor: Thiamin, Vollblutbild, Amylase/Lipase, Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN), Kreatinin	<p>„Vor Beginn der Behandlung mit Inrebic, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wie klinisch angezeigt sollten die Werte von Thiamin (Vitamin B1), ein großes Blutbild, Leberpanel, Amylase/Lipase, Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN) und Kreatinin erhoben werden.“ Abschnitt 4.2</p> <p>„Große Blutbilder sollten vor Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wie klinisch angezeigt erstellt werden“ Abschnitt 4.4</p> <p>„Die Leberfunktion der Patienten sollte bei Behandlungsbeginn, in den ersten 3 Monaten mindestens monatlich, während der Behandlung in regelmäßigen Abständen und wie klinisch angezeigt überwacht werden.“ Abschnitt 4.4</p>	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p>„Amylase und Lipase der Patienten sollten bei Behandlungsbeginn, in den ersten 3 Monaten mindestens monatlich, während der Behandlung in regelmäßigen Abständen und wie klinisch angezeigt überwacht werden.“ Abschnitt 4.4</p> <p>„Die Kreatininspiegel der Patienten sollten bei Behandlungsbeginn, in den ersten 3 Monaten mindestens monatlich, während der Behandlung in regelmäßigen Abständen und wie klinisch angezeigt überwacht werden.“ Abschnitt 4.4</p>	
2	Antiemetikum	<p>„Es wird empfohlen, in den ersten 8 Wochen der Behandlung prophylaktische Antiemetika gemäß lokaler Behandlungsstandards zu verwenden und danach wie klinisch angezeigt fortzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).“ Abschnitt 4.2</p>	ja
3	Dosismanagement von Thiaminspiegeln	<p>„Eine Behandlung mit Inrebic sollte bei Patienten mit Thiaminmangel erst begonnen werden, wenn die Thiaminspiegel aufgefüllt worden sind (siehe Abschnitt 4.4)“ Abschnitt 4.2</p> <p>„Vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung sollten niedrige Thiaminspiegel aufgefüllt werden, wenn sie niedrig sind. Während der Behandlung sollten Thiaminspiegel in regelmäßigen Abständen (z. B. monatlich während der ersten 3 Monate und danach alle 3 Monate) und wie klinisch angezeigt (siehe Abschnitt 4.4) beurteilt werden.“ Abschnitt 4.2</p>	ja
Quelle: Fachinformation (Celgene Europe B.V. 2021)			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: Februar 2021

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer

methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) in der Fassung mit Wirkung vom 1. Januar 2021 (2021 / Quartal 1; Kassenärztliche Bundesvereinigung 2021)

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Celgene Europe B.V. (2021). Fachinformation / Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Inrebic 100 mg Hartkapseln. Stand der Information: Februar 2021.

2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (2021). Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen, Berlin, Stand 2021/1. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1_Quartal_2021.pdf [Zugriffsdatum: 13 Jan 2021].