

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ruxolitinib (Jakavi[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 A

*Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei
Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (auch bekannt als chronische
idiopathische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-
Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	3
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	6
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	8
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	8
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	12
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	14
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	18
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	20
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	21
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	24
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	31
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	31
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	36
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	43
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	45
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	55
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	58
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	60
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	63
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	70
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	70
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	74
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	75
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	76
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	87
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	88
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	88

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Risikostratifizierung nach dem International Prognostic Scoring System (IPSS)	11
Tabelle 3-2: Epidemiologie der Myelofibrose	16
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	18
Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (mit Unsicherheit).....	20
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	20
Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	32
Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	35
Tabelle 3-8: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	37
Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	43
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	49
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	51
Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	56
Tabelle 3-14: Übersicht über Maßnahmen für alle Sicherheitsbedenken	76

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BAT	Best Available Therapy
BSC	Best Supportive Care
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
COMFORT	Controlled Myelofibrosis Study with Oral JAK-Inhibitor Therapy
DDD	Defined Daily Dose
DSUR	Development Safety Update Report
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IPSS	International Prognostic Scoring System
IU	International Unit
JAK	Januskinase
KG	Körpergewicht
n.a.	Nicht anwendbar
O	Oral
P	Parenteral
PET-MF	Post-Essentielle-Thrombozythämie-Myelofibrose
PMF	Primäre Myelofibrose
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PPV-MF	Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose
PSUR	Periodic Safety Update Report
RMP	Risk Management Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Entsprechend der Zulassungsindikation ist Ruxolitinib (Jakavi®) für die „Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (auch bekannt als chronische idiopathische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose“ indiziert (1). Als zweckmäßige Vergleichstherapie in dieser Indikation wird für das vorliegende Dossier Best Supportive Care (BSC) herangezogen.

Best Supportive Care ist keine einheitlich geregelte Therapieform (2). Supportive Therapien sind vielfältig und sowohl interindividuell als auch intraindividuell im Krankheitsverlauf verschieden. So erfolgt auch seitens des G-BA keine nähere Spezifizierung der im Rahmen der BSC angewendeten Therapien (3). Lediglich der palliative Charakter der therapeutischen Maßnahmen wird hervorgehoben. Dementsprechend wird im Folgenden unter BSC jedwede Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (3). Auch die Nichtbehandlung ist im vorliegenden Anwendungsgebiet Bestandteil von Best Supportive Care.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand am 20. Februar 2014 statt (Beratungsanforderung 2013-B-128) (3). Dabei wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Ruxolitinib vom Gemeinsamen Bundesausschuss wie folgt festgelegt: „Für die vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten mit primärer Myelofibrose oder Post-Polycythämia-vera-Myelofibrose sind die Voraussetzungen zur Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation zu prüfen. Kommt die allogene Stammzelltransplantation nicht als Therapieoption in Frage, erfolgt die Behandlung, wie auch die Behandlung der Post-essentiellen-Thrombocythämie-Myelofibrose symptomorientiert palliativ. Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur

Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose ist Best-Supportive-Care. Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.“

Novartis folgt im Dossier der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben beruhen auf der Fachinformation von Jakavi[®] sowie der Niederschrift zum Beratungsgespräch des Gemeinsamen Bundesausschusses (Beratungsanforderung 2013-B-128).

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) Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Jakavi. 2013 Nov.

- (2) Zafar SY, Currow D, Abernethy AP. Defining best supportive care. *J Clin Oncol* 2008 Nov 1;26(31):5139-40.
- (3) Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2013-B-128 Ruxolitinib. 2014 Mar 30.

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.

Die Myelofibrose ist eine seltene Erkrankung. Sie ist eine klonale Störung der Hämatopoese, die zu den myeloproliferativen Neoplasien zählt (4). Dabei unterscheidet man zwischen der primären Myelofibrose (PMF) und den sekundären Myelofibrosen, die als Folge einer Polycythaemia vera (Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose, PPV-MF) oder einer Essentiellen Thrombozythämie (Post-Essentielle-Thrombozythämie-Myelofibrose, PET-MF) auftreten (5;6).

Ätiologie

Kennzeichnend für die Erkrankung ist die unkontrollierte Proliferation hämatopoetischer Vorläuferzellen verbunden mit erhöhten Spiegeln verschiedener proinflammatorischer Zytokine im Serum (7;8). Molekulare Ursache dieser Veränderungen ist eine Überaktivierung des JAK/STAT-Signalwegs, der die Signaltransduktion durch Zytokine vermittelt und so eine wichtige Rolle bei der Regulation der Hämatopoese sowie verschiedener Funktionen des Immunsystems spielt (7;9). Diese Überaktivierung lässt sich häufig auf eine Mutation im *JAK2*-Gen (V617F) zurückführen, die bei mehr als 90% der PPV-MF-Patienten sowie bei circa 60% der Patienten mit PMF bzw. PET-MF auftritt (5). Auch Patienten ohne *JAK2*^{V617F}-Mutation zeigen jedoch in der Regel eine Dysregulation der JAK/STAT-Signaltransduktion durch verschiedene direkte oder indirekte Mechanismen, ein Befund, der die zentrale Bedeutung des Signalwegs bei der Pathogenese der Erkrankung unterstreicht (10-12).

Klinik

Der klinische Verlauf der Myelofibrose ist durch eine zunehmende Fibrose des Knochenmarks charakterisiert, die zu einem progressiven Mangel an funktionsfähigen Leukozyten, Thrombozyten und Erythrozyten bis hin zum Knochenmarkversagen führt (4;7). Durch die Auslagerung der Hämatopoese in andere Organe, insbesondere die Milz aber auch die Leber, kommt es zu massiven Spleno- und Hepatomegalien (4;7). In den fortgeschrittenen

Stadien kann die vergrößerte Milz mehr als die Hälfte des Bauchraums einnehmen, andere Organe werden immer weiter verdrängt (13). Die Patienten leiden unter abdominellen Schmerzen, Völlegefühl und Gewichtsverlust (4;5;14). Bei progressivem Verlauf besteht außerdem das Risiko eines Milzinfarkts (15). Bedingt durch die erhöhten Zytokinspiegel aber auch als Folge der Splenomegalie kommt es zu schweren konstitutionellen Symptomen wie ständiger Müdigkeit (Fatigue), nächtlichen Schweißausbrüchen, Fieber, Gewichtsverlust, Juckreiz sowie Muskel- und Knochenschmerzen (16-18). Sowohl die Splenomegalie als auch die konstitutionellen Symptome werden von den Betroffenen als äußerst belastend empfunden und gehen mit einer gravierenden Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher (16;19;20). Bei 15-20% der Patienten droht außerdem der Übergang in eine akute myeloische Leukämie (AML), die gewöhnlich innerhalb weniger Monate zum Tod führt (11;21).

Prognose

Das mediane Gesamtüberleben nach der Diagnosestellung beträgt für Patienten mit Myelofibrose etwa 6 Jahre, wird aber durch verschiedene Risikofaktoren wie ein höheres Alter, das Vorhandensein konstitutioneller Symptome (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust), den Blastenanteil im peripheren Blut, eine erhöhte Leukozytenzahl sowie einen erniedrigten Hämoglobinwert beeinflusst. Diese Kriterien werden in der Risikostratifizierung nach dem International Prognostic Scoring System (IPSS) berücksichtigt (Tabelle 3-1) (11;22). Insbesondere Patienten mit Intermediärrisiko-2- bzw. Hochrisiko-Profil haben eine äußerst schlechte Prognose. Vor Einführung von Ruxolitinib lag das mediane Gesamtüberleben in dieser Situation bei lediglich 4 bzw. 2 Jahren (11;22). Beim Übergang in eine akute myeloische Leukämie sinkt die Lebenserwartung sogar auf weniger als 6 Monate (5).

Tabelle 3-1: Risikostratifizierung nach dem International Prognostic Scoring System (IPSS)

Risikofaktoren	Zahl der Risikofaktoren	Risikogruppe	Medianes Gesamtüberleben
Alter \geq 65 Jahre	\geq 3	Hochrisiko	2 Jahre
Konstitutionelle Symptome*	2	Intermediär-Risiko 2	4 Jahre
Hämoglobin $<$ 10 g/dl	1	Intermediär-Risiko 1	8 Jahre
Leukozyten $>$ $25 \times 10^9/l$	0	Niedrigrisiko	11 Jahre
Blasten \geq 1%			

* Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust

Mit der Einführung von Ruxolitinib steht Patienten mit Myelofibrose erstmals eine medikamentöse Therapieoption zur Verfügung, die zu einer klinisch relevanten, lang anhaltenden Reduktion der Splenomegalie, einer deutlichen Verminderung der belastenden

Krankheitssymptomatik sowie einer Verbesserung der Lebensqualität führt und das Gesamtüberleben der Betroffenen verlängert. Entsprechend der Fachinformation ist Ruxolitinib indiziert für die Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose („**Zielpopulation von Ruxolitinib**“) (10).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, 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 Angabe von Quellen.

Die einzige potenziell kurative Therapie der Myelofibrose stellt die allogene Stammzelltransplantation dar. Diese steht jedoch nur einem sehr begrenzten Patientenkollektiv zur Verfügung, da das Verfahren aufgrund der hohen therapiebedingten Mortalität von 20-50% insbesondere für ältere Patienten hohe Risiken birgt und nicht für jeden Patienten ein geeigneter Spender gefunden werden kann (11;23;24). So kommen lediglich etwa 17% der Patienten für eine Transplantation in Betracht (siehe Abschnitt 3.3.6). Bis zur Einführung von Ruxolitinib gab es keine zugelassenen medikamentösen Therapieoptionen. Bei Patienten, die nicht für eine Stammzelltransplantation in Betracht kamen, versuchte man, einzelne Krankheitserscheinungen wie die Splenomegalie oder die konstitutionellen Symptome durch die palliative Therapie mit verschiedenen „off-label“ eingesetzten Medikamenten zu lindern (5;25;26). Der Einsatz dieser Substanzen war jedoch häufig aufgrund gravierender Nebenwirkungen limitiert und brachte oft nur bei einem kleinen Teil der Patienten vorübergehende Besserung (4;5;15;26;27). Wie eine systematische Literaturrecherche ergab, liegt für keines der vor Zulassung von Ruxolitinib eingesetzten Medikamente eine randomisierte kontrollierte Studie oder eine prospektive Kohortenstudie vor, die dessen Wirksamkeit und Sicherheit bei der Therapie der Myelofibrose belegen könnte (28;29). Zur Behandlung massiver, therapieresistenter Splenomegalien blieb als letzte therapeutische Option häufig nur die Splenektomie bzw. Milzbestrahlung (11;15;27). Allerdings sind beide Eingriffe mit erheblichen Komplikationsraten behaftet, die zu einer therapiebedingten Mortalität von 5-10% führen (5;11;27). Vor Einführung von Ruxolitinib waren somit keine ausreichenden Therapiemöglichkeiten für die Behandlung der Myelofibrose vorhanden.

Ruxolitinib (Jakavi®)

Mit der Zulassung von Ruxolitinib steht Patienten mit Myelofibrose erstmals ein Medikament zur Verfügung, das durch die selektive Inhibition der Januskinasen JAK1 und JAK2 gezielt der pathologischen Überaktivierung des JAK/STAT-Signalwegs entgegenwirkt, welche wiederum eine zentrale Rolle bei der Pathogenese der Erkrankung sowie der damit verbundenen Symptome spielt (7;10-12). Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ruxolitinib bei der Behandlung von Myelofibrose-Patienten ist durch die beiden randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien COMFORT-I und COMFORT-II nachgewiesen (12;30-32). Der Vergleich in COMFORT-I erfolgte gegenüber Placebo, in COMFORT-II wurde die Ruxolitinib-Behandlung mit der nach Ermessen des Prüfarztes besten verfügbaren Therapie (Best Available Therapy, BAT) verglichen.

Primärer Endpunkt war in beiden Studien der Anteil der Patienten, die nach 24 Wochen (COMFORT-I) bzw. 48 Wochen (COMFORT-II) eine Reduktion des Milzvolumens von mindestens 35% aufwiesen. Sowohl in COMFORT-I als auch in COMFORT-II wurde dieses Ziel im Ruxolitinib-Arm der Studie signifikant häufiger erreicht als in der jeweiligen Kontrollgruppe (41,9% vs. 0,7% bzw. 28,5% vs. 0%; $p < 0,0001$ für beide Vergleiche) (12;30). Die Reduktion des Milzvolumens wurde bei der Mehrzahl der Patienten über einen Zeitraum von mindestens drei Jahren beibehalten (31;32). Darüber hinaus kam es in beiden Studien unter Ruxolitinib zu einer schnellen und anhaltenden Reduktion der konstitutionellen Symptome, was mit einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität einherging, während dies weder unter Placebo noch unter BAT der Fall war (12;30-32). Aufgrund der nachweislich höheren Wirksamkeit von Ruxolitinib wechselten 73,5% bzw. 61,6% der Patienten in COMFORT-I bzw. COMFORT-II vom Kontrollarm der Studie in den Ruxolitinib-Arm („Cross-over“) (32;33). Trotz der hohen Cross-over-Raten zeigte die ITT-Auswertung der COMFORT-II-Studie nach 3-jähriger Nachbeobachtungszeit eine signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos unter der Therapie mit Ruxolitinib (HR = 0,48; $p = 0,009$) (31). Auch die Ergebnisse der COMFORT-I-Studie bestätigen einen Überlebensvorteil für Patienten, die von Studienbeginn an Ruxolitinib erhielten (HR = 0,69; $p = 0,067$) (32). Insgesamt war die Therapie mit Ruxolitinib gut verträglich und meist mit nur milden, nicht-hämatologischen Nebenwirkungen assoziiert (12;30;34). Lediglich Anämien und Thrombozytopenien traten vermehrt auf, diese waren gewöhnlich aber durch Dosisreduktionen oder symptomorientierte Supportivmaßnahmen gut in den Griff zu bekommen und führten nur selten zum Abbruch der Therapie (12;30). Auch nach längerem Follow-up ergaben sich keine neuen oder unerwarteten Sicherheitsprobleme. Im Gegenteil, die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse ging nach längerer Behandlung mit Ruxolitinib sogar zurück (31-33;35).

Darüber hinaus zeigt der retrospektive Vergleich von Ruxolitinib-Patienten aus der initialen Phase-I/II-Studie mit einer historischen BAT-Kontrollkohorte, dass Ruxolitinib im Gegensatz zur konventionellen Therapie das Fortschreiten der zugrundeliegenden Knochenmarkfibrose reduziert und somit auch den natürlichen Verlauf der Erkrankung verändern könnte (36). So kam es bei der Mehrzahl der Patienten nach 48 Monaten unter der Therapie mit Ruxolitinib zu einer Stabilisierung oder sogar einer Verbesserung des Fibrosegrades, während bei Patienten unter der BAT-Kontrolltherapie zumeist ein Fortschreiten der Fibrose festgestellt wurde.

Ruxolitinib stellt somit eine wichtige neue Therapieoption dar, die zu einer klinisch relevanten, lang anhaltenden Reduktion der Splenomegalie, einer deutlichen Verminderung der Krankheitssymptome sowie einer Verbesserung der Lebensqualität führt und das Gesamtüberleben von Patienten mit Myelofibrose verlängert. Dementsprechend erfolgte am 23. August 2012 die Zulassung durch die Europäische Kommission für die „Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (auch bekannt als chronische idiopathische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose“ (10). Damit ist Ruxolitinib das erste und einzige Medikament, dessen Nutzen bei der Behandlung von Myelofibrose-Patienten nach den Standards der evidenzbasierten Medizin belegt ist und das deshalb eine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet besitzt (10;37). Ruxolitinib ist seit mehr als einem Jahr arzneimittelrechtlich zugelassen und hat sich im deutschen Versorgungskontext bewährt. So wird inzwischen der größte Teil der Patienten, die für eine Therapie mit Ruxolitinib in Frage kommen, mit dem Medikament behandelt (38). Damit hat sich Ruxolitinib in der kurzen Zeit seit der Zulassung bereits als Therapiestandard in Deutschland etabliert und trägt so entscheidend dazu bei, den therapeutischen Bedarf zur Behandlung dieser schweren Krebserkrankung zu decken.

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 Fach- und Gebrauchsinformation 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.

Die Myelofibrose ist eine seltene Erkrankung, die alle ethnischen Gruppen gleichermaßen betrifft (39;40). Zur Prävalenz der Myelofibrose finden sich in der Literatur nur wenige Angaben. Insbesondere Informationen zur Prävalenz in Deutschland sind nicht zu finden.

Die Orphanet-Website zur Myelofibrose (zuletzt aktualisiert im Jahr 2007) nennt eine Prävalenz im Bereich von 1 bis 9 pro 100.000 Einwohner (41), während der Orphanet Report aus dem Jahre 2011 von einer Prävalenz von 2,7 pro 100.000 Einwohner ausgeht (42). Im aktuellen Orphanet Report (2013) wird für Europa eine Prävalenz von 1 pro 100.000 Einwohner angegeben (43). Hingegen geht die EMA basierend auf Eurostat-Daten von einer Prävalenz von 1,7 Fällen pro 100.000 Einwohner aus (diese Quelle bezieht sich allerdings nur auf die primäre Myelofibrose) (44). Andere Quellen geben Prävalenzen von 0,5-9/100.000 Einwohner bzw. von < 1/100.000 Einwohner an (45;46). Insgesamt lässt sich festhalten, dass die für Europa gefundenen Zahlen stark variieren: es werden Prävalenzen von 0,5 bis 9 pro 100.000 Einwohner genannt, wobei deren Vergleichbarkeit angezweifelt werden muss, da die einzelnen Quellen meistens nicht nach Punktprävalenz bzw. periodischer Prävalenz unterscheiden. Auch die Bestimmungsmethoden und Zahlengrundlagen der genannten Prävalenzen sind nicht immer nachvollziehbar (42;43).

Verschreibungsdaten zu Ruxolitinib zeigen, dass die Zahlen vermutlich eher im mittleren, eventuell sogar oberen Bereich anzusiedeln sind¹ (38). Als Mittelwert aus den für Europa genannten Schätzungen (0,5-9/100.000) ergibt sich somit eine Prävalenz von 4,75 Fällen pro 100.000 Einwohner (gerundet: 5/100.000 Einwohner). Dies wird auch durch Datenauswertungen zweier großer Krankenversicherer aus den USA bestätigt, die die Prävalenz der Myelofibrose mit 4 bis 6 pro 100.000 Einwohner angeben (47;48). Für die Schätzung der Prävalenz der Myelofibrose soll deshalb der Wert von **5 Fällen pro 100.000 Einwohner** herangezogen werden. Für die Berechnung wird von einer Spannbreite von 4 bis 6 Fällen pro 100.000 Einwohner ausgegangen.

Angaben zur Inzidenz der Myelofibrose sind in der Literatur häufiger zu finden als Zahlen zur Prävalenz. Teilweise wird auch hier keine Zeitperiode genannt, auf welche sich die Inzidenz bezieht. Ferner sind die Datengrundlagen nicht immer transparent. Die in der Literatur-

¹ Verschreibungszahlen zu Ruxolitinib zeigen, dass im Dezember 2013 bereits 1.614 Patienten mit Ruxolitinib behandelt wurden (38). Berücksichtigt man, dass Patienten mit Thrombozytopenie (21%; Abschnitt 3.2.4), Patienten, die für eine Stammzelltransplantation geeignet sind (17%; Abschnitt 3.3.6) sowie Therapieabbrecher (17,8%; Abschnitt 3.3.6) nicht bzw. nicht dauerhaft mit Ruxolitinib behandelt werden, ergibt sich eine Zahl von rund 3.000 an Myelofibrose erkrankten Patienten. Bei 80.500.000 Einwohnern in Deutschland lässt sich damit eine Prävalenz von rund 4 Fällen pro 100.000 Einwohner berechnen. Weiterhin muss davon ausgegangen werden, dass derzeit nicht alle Patienten, die für eine Behandlung mit Ruxolitinib in Frage kommen, mit dem Medikament behandelt werden. Bei der genannten Zahl handelt es sich also eher um eine Unterschätzung.

recherche gefundenen Inzidenzen liegen für EU-Länder zwischen 0,1 bis 1,9 pro 100.000 Einwohner pro Jahr (41;45;48-54). Speziell für die Bundesrepublik Deutschland wird eine Inzidenz von 0,27 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr genannt (54). Für diese Publikation wurden über 3 Jahre Daten aus den Bundesländern Hessen, Rheinland-Pfalz, Saarland und Baden-Württemberg ausgewertet.

Die Inzidenz der Myelofibrose steigt mit zunehmendem Alter (52). Das Durchschnittsalter der Myelofibrose-Patienten liegt zwischen 59 und 69 Jahren (55;56). Der in den gefundenen Quellen genannte Altersmedian liegt zwischen 57 und 70 Jahren (57;58). Auch für dieses Charakteristikum ist die in der Literatur beschriebene Zahlenspanne auffallend breit.

In der Literatur wird die vorgefundene Geschlechtsverteilung der Patienten fast durchgängig als prozentualer Anteil der männlichen Patienten beschrieben (22;56-66). Dieser reicht von 50% bis 72%, so dass insgesamt von einem höheren Anteil männlicher Myelofibrose-Patienten am Gesamtpatientenkollektiv ausgegangen werden muss.

Einen zusammenfassenden Überblick gibt die nachstehende Tabelle 3-2.

Tabelle 3-2: Epidemiologie der Myelofibrose

Quelle	Prävalenz
Orphanet 2013 (43)	1/100.000
Orphanet 2011 (42)	2,7/100.000
EMA/Eurostat 2011 (nur primäre Myelofibrose) (44)	1,7/100.000
Orphanet 2007 (41)	1 - 9/100.000
Moulard O. et al. 2012 (45)	0,5 - 9/100.000/Jahr
Harrison C.N. 2012 (46)	< 1/100.000
Quelle	Inzidenz
Orphanet 2013 (41)	1/100.000/Jahr
Moulard O. et al. 2013 (48)	0,1 - 1/100.000/Jahr
Moulard O. et al. 2012 (45)	0,3 - 1,9/100.000
Barosi G. et al. 2011 (49)	0,4 - 1,4/100.000/Jahr
Maynadie M. et al. 2011 (51)	0,4/100.000/Jahr
Rohrbacher M. et al. 2009 (Inzidenz der MF in Deutschland) (54)	0,27/100.000/Jahr
Mesa R.A. et al. 2006 (52)	0,4 - 1,46/100.000
Phekoo K.J. et al. 2006 (53)	0,37/100.000
Cervantes F. et al. 2005 (50)	0,4 - 0,7/100.000
Quelle	Altersverteilung
EMA/Eurostat 2011 (nur primäre Myelofibrose) (44)	um 60. Lebensjahr

Mesa R.A. et al. 2014 (57)	Median: 66 - 70 Jahre
Mesa R.A. et al. 2013 (61)	Median: 65 Jahre
Tefferi A. et al. 2013 (67)	Median: 63 Jahre
Pardanani A.D. et al. 2013 (62)	Median: 63 Jahre
Abdelrahman R.A. et al. 2013 (59)	Median: 65 Jahre
Hess G. et al. 2013 (68)	Durchschnitt: 67,0 Jahre
Yi C.A. et al 2013 (69)	Median: 66 Jahre
Wang H. et al. 2012 (70)	Durchschnitt: 60 Jahre
Geyer H.L. et al. 2012 (55)	Durchschnitt: 59 Jahre
Rozell S.A. et al. 2012 (63)	Median: 65 Jahre
Cervantes F. et al. 2012 (60)	Median: 65 Jahre
Sarlis N. et al. 2012 (71)	Median: 66 Jahre
Tefferi A. et al. 2012 (65)	Median: 65 Jahre
Tefferi A. et al. 2011 (64)	Median: 65 Jahre
Cervantes F. et al. 2009 (22)	Median: 64 Jahre
Vaidya R. et al. 2009 (58)	Median: 57 Jahre
Vener C. et al. 2009 (72)	Median: 67 Jahre
Landgren O. et al. 2008 (56)	Durchschnitt: 69 Jahre
Ahmed A. et al. 2006 (73)	7. Lebensdekade
Quelle	Geschlechtsverteilung
Mesa R.A. et al. 2014 (57)	57-59% Männer
Vannucchi A.M. et al. 2013 (66)	61% Männer
Mesa R.A. et al. 2013 (61)	59% Männer
Pardanani A.D. et al. 2013 (62)	66% Männer
Abdelrahman R.A. et al. 2013 (59)	60% Männer
Hess G. et al. 2013 (68)	45% Frauen
Yi C.A. et al 2013 (69)	65% Männer, 35% Frauen
Wang H. et al. 2012 (70)	50% Frauen
Geyer H.L. et al. 2012 (55)	47% Frauen
Rozell S.A. et al. 2012 (63)	72% Männer
Cervantes F. et al. 2012 (60)	63% Männer
Tefferi A. et al. 2012 (65)	62% Männer
Tefferi A. et al. 2011 (64)	63% Männer
Cervantes F. et al. 2009 (22)	60,5% Männer
Vaidya R. et al. 2009 (58)	62% Männer
Landgren O. et al. 2008 (56)	55% Männer
Ahmed A. et al. 2006 (73)	Gleiche Inzidenz M/W

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 Angabe von Quellen.

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

Da die Myelofibrose hauptsächlich bei älteren Menschen auftritt, ist allerdings, bedingt durch die zu erwartenden Veränderungen der Altersstruktur der Bevölkerung in Deutschland in Richtung eines höheren Anteils älterer Menschen, in den nächsten Jahren mit einer leichten Zunahme der Prävalenz der Myelofibrose zu rechnen. Dieser Trend wird durch die unter der Therapie mit Ruxolitinib beobachtete Verlängerung des Gesamtüberlebens noch weiter verstärkt (32;33).

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

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 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.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-3: 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)
Ruxolitinib (Jakavi®)	3.180 (2.544 – 3.816)	2.751 (2.201 – 3.301)

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

Die Bundesrepublik Deutschland hat nach Angaben des Statistischen Bundesamtes aktuell 80.500.000 Einwohner (74). Zusammen mit der Schätzung der Prävalenz der Myelofibrose in Höhe von 5 Fällen pro 100.000 Einwohner ergibt sich hieraus eine

Gesamtzahl von 4.025 Myelofibrose-Patienten in Deutschland.

Laut Fachinformation stellt eine Thrombozytenzahl unter $50.000/\text{mm}^3$ zwar keine Kontraindikation für die Therapie mit Ruxolitinib dar, jedoch wird zu einer Unterbrechung der Therapie geraten (10). Für Myelofibrose-Patienten, die bisher noch nicht mit Ruxolitinib behandelt wurden und deren Thrombozytenzahl unter $50.000/\text{mm}^3$ liegt, ist folglich von einer Aufnahme der Ruxolitinib-Therapie abzuraten.

In der Literatur finden sich keine Angaben über den Anteil der Myelofibrose-Patienten mit einer wie oben beschriebenen Thrombozytopenie an der Gesamtpatientenpopulation in Deutschland oder Europa. Im Rahmen einer von Novartis durchgeführten Marktforschungsstudie wurde der Anteil der Myelofibrose-Patienten in Deutschland mit einer Thrombozytenzahl unter $50.000/\text{mm}^3$ auf **21%** geschätzt (75). Der Anteil dieser Patienten muss von der Gesamtzahl der Myelofibrose-Patienten subtrahiert werden.

Für Patienten mit einer Neutrophilenzahl von unter $500/\text{mm}^3$ liegt zwar ebenfalls keine Kontraindikation gegen eine Therapie mit Ruxolitinib vor, jedoch wäre auch in diesen Fällen von einer Aufnahme der Ruxolitinib-Therapie abzuraten (10). Leider stehen bezüglich des Anteils der betroffenen Patienten an der Gesamtpatientenzahl keine Zahlen zur Verfügung.

Insgesamt ergibt sich nach Subtraktion der Patienten mit Thrombozytopenie damit eine

Anzahl von 3.180 Patienten in der Zielpopulation.

Zur Berechnung der Fallzahl unter den GKV-Mitgliedern wird zunächst ausgehend von der Gesamtzahl der GKV-Mitglieder von 69.637.000 (76) die Größe der Zielpopulation mit Hilfe der bereits genannten Prävalenz der Myelofibrose von 5 pro 100.000 Einwohner berechnet. Daraus ergibt sich eine

Gesamtzahl von 3.482 GKV-Patienten mit Myelofibrose.

Insgesamt resultiert nach Subtraktion des Anteils der Patienten mit Thrombozytopenie eine

Anzahl von 2.751 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Einen zusammenfassenden Überblick über Anzahl der Patienten in der Zielpopulation gibt die nachstehende Tabelle 3-4.

Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (mit Unsicherheit)

	Prävalenz	Zielpopulation	Zielpopulation (GKV)
Schätzung	5/100.000	3.180	2.751
Obergrenze Unsicherheit	6/100.000	3.816	3.301
Untergrenze Unsicherheit	4/100.000	2.544	2.201

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Ruxolitinib (Jakavi®)	Erwachsene Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei primärer Myelofibrose (auch bekannt als chronische idiopatische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose Kurzbeschreibung: Patienten mit Splenomegalie/Symptomen bei MF	Beträchtlicher Zusatznutzen	2.751

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Wie im Modul 4 auf der Basis der Ergebnisse der beiden Zulassungsstudien dargelegt, besteht ein beträchtlicher Zusatznutzen für das gesamte gemäß Zulassung definierte Patientenkollektiv (erwachsene Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose).

Die in Tabelle 3-5 genannte Anzahl der Patienten in der GKV, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, ergibt sich, wie im vorangegangenen Abschnitt 3.2.4 beschrieben, aus der Gesamtzahl der Myelofibrose-Patienten in der GKV abzüglich des Anteils an Patienten mit einer Thrombozytenzahl von unter 50.000/mm³. Patienten mit schwerer Thrombozytopenie werden nicht als Teil der Zielpopulation von Ruxolitinib betrachtet, da sich für sie möglicherweise ein ungünstiges Nutzen-Schaden-Verhältnis ergeben könnte.

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. 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.

Abschnitt 3.2.1:

Die Beschreibung der Erkrankung erfolgte auf Grundlage der genannten Originalpublikationen und Übersichtsarbeiten, die mittels einer unsystematischen Suche in der Datenbank „Pubmed“ sowie einer Freihandsuche im Internet identifiziert wurden.

Abschnitt 3.2.2:

Die Beschreibung des medizinischen Therapiebedarfs erfolgte auf Grundlage der genannten Originalpublikationen und Übersichtsarbeiten, die mittels einer unsystematischen Suche in der Datenbank „Pubmed“ sowie einer Freihandsuche im Internet identifiziert wurden.

Die systematische Literaturrecherche zum medizinischen Nutzen von Medikamenten, die vor der Zulassung von Ruxolitinib zum Einsatz kamen, wurde bereits im Dossier zur Nutzenbewertung von Ruxolitinib vom 07. September 2012 dokumentiert. Die Recherche wurde im April 2014 aktualisiert und ist diesem Dossier im Anhang (Modul 5) als unveröffentlichte Vorabversion eines ausführlichen Fachartikels beigelegt (29).

Abschnitt 3.2.3:

Die Informationen in Abschnitt 3.2.3 gehen auf eine Suche zur Prävalenz und Inzidenz in den Datenbanken MEDLINE/MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations, EMBASE, Biosis, International Pharmaceutical Abstracts (Suchoberfläche: Ovid) und der Novartis-internen Datenbank Noogle zurück. Dabei wurde auf Ergebnisse aus den Mitgliedstaaten der EU eingeschränkt und Literatur von 2005 bis heute berücksichtigt. Folgende Suchstrategien wurden verwendet:

MEDLINE, EMBASE, Biosis, International Pharmaceutical Abstracts

exp myeloid metaplasia/ep or exp myelofibrosis/ep or exp Primary Myelofibrosis/ep or ((myelofibros* or osteomyelofibros* or myelo-fibros* or myelosclero* or (myeloid* adj2 metaplasia*) or (bone adj2 marrow* adj2 fibros*)).ti. and (inciden* or inziden* or prevalen* or praevalen* or epidemiol*).mp.)

Novartis-interne Datenbank Noogle

(Myelofibros* or (myeloid* and metaplasia*)) and (inciden* or inziden* or prevalen* or praevalen* or epidemiol*)

In ähnlicher Weise wurde bei der Recherche der Literatur zur Alters- und Geschlechtsverteilung der Myelofibrose verfahren. Auch hier wurden Suchen in den Datenbanken MEDLINE/MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations und

EMBASE (Suchoberfläche: Ovid) durchgeführt und Fundstellen ab dem Jahre 2005 mit geographischem Bezug auf Europa berücksichtigt. Dabei wurde folgende Suchstrategie verwendet:

((exp epidemiology/ or exp "groups by age and sex"/ or exp groups by age/ or exp age groups/ or Female/ or Male/) and (exp Primary Myelofibrosis/ or exp myelofibrosis/ or exp myeloid metaplasia/) and (myelofibros* or osteomyelofibros* or myelo-fibros* or myelosclero* or (myeloid* adj2 metaplasia*) or (bone adj2 marrow* adj2 fibros*)).ti.) or ((exp myelofibrosis/ep or exp myeloid metaplasia/ep or exp Primary Myelofibrosis/ep) and (myelofibros* or osteomyelofibros* or myelo-fibros* or myelosclero* or (myeloid* adj2 metaplasia*) or (bone adj2 marrow* adj2 fibros*)).ti.)

Des Weiteren wurden in Google Suchen zu den folgenden Stichwortpaaren durchgeführt: Myelofibrose + Epidemiologie; Myelofibrose + Inzidenz; Myelofibrose + Prävalenz; myelofibrosis + epidemiology; myelofibrosis + incidence; myelofibrosis + prevalence; myelofibrosis + praevalence

Zu den oben beschriebenen Recherchen ist im Modul 5 jeweils eine Liste der ein- und ausgeschlossenen Literaturstellen abgelegt (77).

Abschnitt 3.2.4:

Zur Gewinnung von Informationen über die Häufigkeit einer Thrombozytopenie bei Myelofibrose-Patienten (mit einer Thrombozytenzahl unter $50.000/\text{mm}^3$) in Abschnitt 3.2.4 wurde zunächst eine Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE/MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations, EMBASE, Biosis, International Pharmaceutical Abstracts (Suchoberfläche: Ovid) durchgeführt. Dabei wurde Literatur von 2005 bis heute berücksichtigt. Folgende Suchstrategie wurde verwendet:

exp myeloid metaplasia/ or exp myelofibrosis/ or exp Primary Myelofibrosis/ or (myelofibros* or osteomyelofibros* or myelo-fibros* or myelosclero* or (myeloid* adj2 metaplasia*) or (bone adj2 marrow* adj2 fibros*)).ti. and exp thrombocytopenia/ or thrombocytopen*.ti,ab. or ((reduc* adj platelet*) or (reduc* adj thrombocyt*) or (platelet* adj count)).ti,ab.

Es wurde ausschließlich Literatur zu nicht-epidemiologischen Studien oder zu Studien mit einer anderen Definition der Thrombozytopenie gefunden. Daher wurde der Anteil der Myelofibrose-Patienten mit einer Thrombozytenzahl unter $50.000/\text{mm}^3$ den Ergebnissen einer im Auftrag von Novartis durchgeführten Marktforschungsstudie entnommen (75).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 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.

- (4) Abdel-Wahab OI, Levine RL. Primary myelofibrosis: update on definition, pathogenesis, and treatment. *Annu Rev Med* 2009;60:233-45.
- (5) Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2011 Feb 20;29(6):761-70.
- (6) Shammo JM. Clinical roundtable monograph. MDS classification and risk stratification. *Clin Adv Hematol Oncol* 2009 Jul;7(7):S8-12.
- (7) Gabler K, Behrmann I, Haan C. JAK2 mutants (e.g., JAK2V617F) and their importance as drug targets in myeloproliferative neoplasms. *JAKSTAT* 2013 Jul 1;2(3):e25025.
- (8) Harrison C, Verstovsek S, McMullin MF, Mesa R. Janus kinase inhibition and its effect upon the therapeutic landscape for myelofibrosis: from palliation to cure? *Br J Haematol* 2012 May;157(4):426-37.
- (9) Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J, Verstovsek S. Janus kinase inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasias and beyond. *Nat Rev Drug Discov* 2011 Feb;10(2):127-40.
- (10) Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Jakavi. 2013 Nov.
- (11) Cervantes F, Martinez-Trillos A. Myelofibrosis: an update on current pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother* 2013 May;14(7):873-84.
- (12) Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012 Mar 1;366(9):799-807.
- (13) DGHO. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V und der Dossierbewertung im IQWiG Bericht Nr. 145: Ruxolitinib. 2013 Jan 3.
- (14) Mughal TI, Vaddi K, Sarlis NJ, Verstovsek S. Myelofibrosis-associated complications: pathogenesis, clinical manifestations, and effects on outcomes. *Int J Gen Med* 2014;7:89-101.
- (15) Mesa RA. How I treat symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis. *Blood* 2009 May 28;113(22):5394-400.

- (16) Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Ruxolitinib. Verfügbar unter: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/38/#tab/nutzenbewertung>. 2012 Dec 17.
- (17) Hasselbalch HC. The role of cytokines in the initiation and progression of myelofibrosis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2013 Apr;24(2):133-45.
- (18) Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2013 Feb;88(2):141-50.
- (19) Tefferi A. Essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis: current management and the prospect of targeted therapy. *Am J Hematol* 2008 Jun;83(6):491-7.
- (20) Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2011 Dec;86(12):1017-26.
- (21) Mesa RA, Li CY, Ketterling RP, Schroeder GS, Knudson RA, Tefferi A. Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases. *Blood* 2005 Feb 1;105(3):973-7.
- (22) Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009 Mar 26;113(13):2895-901.
- (23) DGHO Onkopedia Leitlinien. Primäre Myelofibrose (PMF). Verfügbar unter: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/primaere-myelofibrose-pmf>. 2010 Mar.
- (24) Ballen KK, Shrestha S, Sobocinski KA, Zhang MJ, Bashey A, Bolwell BJ, et al. Outcome of transplantation for myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010 Mar;16(3):358-67.
- (25) Pardanani A, Vannucchi AM, Passamonti F, Cervantes F, Barbui T, Tefferi A. JAK inhibitor therapy for myelofibrosis: critical assessment of value and limitations. *Leukemia* 2011 Feb;25(2):218-25.
- (26) Tefferi A, Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies. *J Clin Oncol* 2011 Feb 10;29(5):573-82.
- (27) Vannucchi AM. Management of myelofibrosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:222-30.
- (28) Novartis Pharma GmbH: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Ruxolitinib (JAKAVI®), Modul 4. 2012 Sep 7.

- (29) Boston Healthcare Associates International GmbH. Systematisches Review zur Behandlung der Splenomegalie und Symptomatik bei Myelofibrose. Manuskript in Vorbereitung. 2014 Apr 4.
- (30) Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012 Mar 1;366(9):787-98.
- (31) Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Sirulnik A, Stalbovskaya V, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood* 2013 Dec 12;122(25):4047-53.
- (32) Incyte Corporation. INCB 18424-351: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the JAK Inhibitor INCB018424 Tablets Administered Orally to Subjects With Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Polycythemia Vera-Myelofibrosis (PPV-MF), Or Post-Essential Thrombocythemia-Myelofibrosis (PET-MF). Clinical Study Report (144-weeks follow-up). 2013 Jul 24.
- (33) Novartis Pharma GmbH. CINC424A2352: A randomized study of the JAK inhibitor INC424 tablets compared to best available therapy in subjects with primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia veramyelofibrosis (PPV-MF) or post-essential thrombocythemia-myelofibrosis (PET-MF). Clinical Study Report (144-weeks follow-up). 2013 Jun 19.
- (34) European Medicines Agency. European Public Assessment Report Jakavi. Procedure No.: EMEA/H/C/002464. 2012 Oct 4.
- (35) Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. Efficacy, safety and survival with ruxolitinib treatment in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica* 2013 Sep 13.
- (36) Kvasnicka HM, Thiele J, Bueso-Ramos CE, Sun W, Cortes JE, Kantarjian HM, et al. Effects of five years of Ruxolitinib therapy on bone marrow morphology in patients with myelofibrosis and comparison with best available therapy. *ASH Annual Meeting Abstracts*; 2013.
- (37) Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI): Datenbankabfrage (AJ29) am 21.03.2014.
- (38) IMS HEALTH GmbH & Co. OHG, longitudinale Verschreibungsdaten zu Jakavi. 2013 Dec.
- (39) Girodon F, Bonicelli G, Schaeffer C, Mounier M, Carillo S, Lafon I, et al. Significant increase in the apparent incidence of essential thrombocythemia related to new WHO diagnostic criteria: a population-based study. *Haematologica* 2009 Jun;94(6):865-9.
- (40) Rollison DE, Howlader N, Smith MT, Strom SS, Merritt WD, Ries LA, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative

disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood* 2008 Jul 1;112(1):45-52.

- (41) Orphanet Website: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=8745&Disease_Disease_Search_disease_Group=myelofibrosis&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=8745&Disease_Disease_Search_disease_Group=myelofibrosis&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group). Zugriff am 17.03.2014.
- (42) Orphanet Report Series - Prevalence of rare diseases: Bibliographic data - November 2011 - Number 1.
- (43) Orphanet Berichtsreihe - Prävalenzen seltener Krankheiten: Bibliographische Angaben - November 2013 - Nummer 1: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen_seltener_Krankheiten_Alphabetische_Liste.pdf.
- (44) European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation: Plitidepsin for the treatment of primary myelofibrosis. EMA/COMP/740395/2010 Rev.1. 2011 Sep 1.
- (45) Moulard O, Mehta J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Epidemiology of Myelofibrosis (MF), Polycythemia Vera (PV) and Essential Thrombocythemia (ET) in the European Union (EU). ASH Annual Meeting Abstracts; 2012 Dec.
- (46) Harrison CN. Current treatment landscape in myelofibrosis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. European School of Oncology - Educational Cancer Convention Lugano; 2012 Apr.
- (47) Mehta J, Wang H, Iqbal SU, Mesa R. Epidemiology of myeloproliferative neoplasms in the United States. *Leuk Lymphoma* 2014 Mar;55(3):595-600.
- (48) Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol* 2014 Apr;92(4):289-97.
- (49) Barosi G, Rosti V, Vannucchi AM. Therapeutic approaches in myelofibrosis. *Expert Opin Pharmacother* 2011 Jul;12(10):1597-611.
- (50) Cervantes F, Barosi G. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: diagnosis, prognostic factors, and staging. *Semin Oncol* 2005 Aug;32(4):395-402.
- (51) Maynadie M, Girodon F, Manivet-Janoray I, Mounier M, Mugneret F, Bailly F, et al. Twenty-five years of epidemiological recording on myeloid malignancies: data from the specialized registry of hematologic malignancies of Cote d'Or (Burgundy, France). *Haematologica* 2011 Jan;96(1):55-61.
- (52) Mesa RA, Barosi G, Cervantes F, Reilly JT, Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: disease overview and non-transplant treatment options. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006;19(3):495-517.

- (53) Phekoo KJ, Richards MA, Moller H, Schey SA. The incidence and outcome of myeloid malignancies in 2,112 adult patients in southeast England. *Haematologica* 2006 Oct;91(10):1400-4.
- (54) Rohrbacher M, Berger U, Hochhaus A, Metzgeroth G, Adam K, Lahaye T, et al. 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* 2009 Mar;23(3):602-4.
- (55) Geyer HL, Dueck AC, Emanuel RM, Kiladjian JJ, Slot S, Zweegman S, et al. The myelofibrosis symptom burden (MF-SB): An international phenotypic cluster analysis of 329 patients. *ASH Annual Meeting Abstracts*; 2012 Dec.
- (56) Landgren O, Goldin LR, Kristinsson SY, Helgadóttir EA, Samuelsson J, Björkholm M. 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* 2008 Sep 15;112(6):2199-204.
- (57) Mesa RA, Kiladjian JJ, Verstovsek S, Al-Ali HK, Gotlib J, Gisslinger H, et al. Comparison of placebo and best available therapy for the treatment of myelofibrosis in the phase 3 COMFORT studies. *Haematologica* 2014 Feb;99(2):292-8.
- (58) Vaidya R, Gangat N, Siragusa S, Schwager S, Hanson CA, Elliott M, et al. Long-term survival data in 652 patients with primary myelofibrosis or polycythemia vera-trends in recent years. *ASH Annual Meeting Abstracts*; 2009 Dec.
- (59) Abdelrahman RA, Begna K, Zblewski D, Al-Kali A, Patnaik MM, Hogan W, et al. Clonal evolution as determined by sequential bone marrow karyotype analysis during JAK inhibitor therapy for myelofibrosis: Impact on treatment response and overall and leukemia-free survival. *ASH Annual Meeting Abstracts*; 2013 Dec.
- (60) Cervantes F, Dupriez B, Passamonti F, Vannucchi AM, Morra E, Reilly JT, et al. Improving survival trends in primary myelofibrosis: an international study. *J Clin Oncol* 2012 Aug 20;30(24):2981-7.
- (61) Mesa RA, Cortes JE, Cervantes F, Milligan D, Masszi T, Mishchenko E, et al. Symptom Burden and Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Patients with Myelofibrosis (MF) treated with Fedratinib (SAR302503) in a Phase III Study (JAKARTA). *Blood* 2013 Nov 15;122:4061.
- (62) Pardanani AD, Lasho TL, Finke C, Abdelrahman RA, Hanson CA, Tefferi A. Serum ferritin level at referral provides independent prognostic information for overall survival in primary myelofibrosis. *ASH Annual Meeting Abstracts*; 2013 Dec.
- (63) Rozell SA, Mengistu B, Gangat N, Hanson CA, Knudson RA, Ketterling RP, et al. The effect of number of metaphases studied and abnormal metaphase percentage on cytogenetic risk stratification in primary myelofibrosis. *ASH Annual Meeting Abstracts*; 2012 Dec.

- (64) Tefferi A, Jimma T, Gangat N, Vaidya R, Begna KH, Hanson CA, et al. Predictors of greater than 80% 2-year mortality in primary myelofibrosis: a Mayo Clinic study of 884 karyotypically annotated patients. *Blood* 2011 Oct 27;118(17):4595-8.
- (65) Tefferi A, Lasho TL, Jimma T, Finke CM, Gangat N, Vaidya R, et al. One thousand patients with primary myelofibrosis: the mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2012 Jan;87(1):25-33.
- (66) Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, Biamonte F, Pardanani A, Pereira A, et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia* 2013 Sep;27(9):1861-9.
- (67) Tefferi A, Finke C, Lasho TL, Wassie EA, Knudson RA, Ketterling RP, et al. U2AF1 mutations in primary myelofibrosis cluster with normal karyotype and JAK2V617F and are strongly associated with anemia and thrombocytopenia. *ASH Annual Meeting Abstracts*; 2013 Dec.
- (68) Hess G, Fonseca E, Lee A, Wang H, Dhawan R, Thompson SF, et al. Characteristics of patients included in the myelofibrosis real-world practice-based network research (ENRiCH) data platform. *ASH Annual Meeting Abstracts*; 2013 Dec.
- (69) Yi CA, Medina P, Cortes J, Pierce S, Brandt M, Kantarjian H, et al. Clinical implication of discrepancy in the diagnosis of primary myelofibrosis between referral and tertiary center. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2013 Sep;13:S372-S373.
- (70) Wang H, Mehta J, Iqbal U, Mesa RA. Analysis of the impact and burden of illness of myelofibrosis in the US. *ASH Annual Meeting Abstracts*; 2012 Dec.
- (71) Sarlis N, Kaye J, Mitra D, Brown J, Piccoro L, Reith K, et al. Clinical features and symptoms of 180 patients with myelofibrosis and the burden of splenomegaly: A retrospective "real-world" assessment in the United States. *Journal of Oncology Pharmacy Practice* 2014;18:11-2.
- (72) Vener C, Fracchiolla NS, Gianelli U, Aprile Von Hohenstaufen Puoti K, Grifoni F, Vincenti D, et al. Prognostic implications of the European consensus for grading of bone marrow fibrosis in chronic idiopathic myelofibrosis. *Haematologia (Budap)* 2009 Oct;94:199.
- (73) Ahmed A, Chang CC. Chronic idiopathic myelofibrosis: clinicopathologic features, pathogenesis, and prognosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006 Aug;130(8):1133-43.
- (74) Statistisches Bundesamt. Pressemitteilung vom 27.08.2013 - 283/13. www.destatis.de. Zugriff am 29.03.2014.
- (75) Adelphi. Europaweite Marktforschungsstudie zur Indikation Myelofibrose, durchgeführt im Jahr 2011 im Auftrag von Novartis: u.a. persönliche Interviews mit 32 Onkologen/Hämatologen aus Deutschland.

- (76) Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln.
http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf. Zugriff am 30.03.2014.
- (77) Novartis Pharma GmbH. Literaturrecherche zur Prävalenz/Inzidenz, Alters-/ Geschlechtsverteilung der Myelofibrose: Liste der ein- bzw. ausgeschlossenen Fundstellen. 2014.

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, so dass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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 3-6 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 3-6: 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)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Ruxolitinib (Jakavi®)	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	kontinuierlich: zweimal tägliche Gabe	kontinuierlich	365
Best Supportive Care aus COMFORT-II	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF			
“Best Available Therapy” (BAT)				
Keine Arzneimitteltherapie	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	entfällt	entfällt	entfällt
Hydroxycarbamid	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	kontinuierlich: ein bis mehrmalige tägliche Gabe (patienten- individuell)	kontinuierlich	365
Anagrelid	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	kontinuierlich: zweimal tägliche Gabe	kontinuierlich	365
Prednison	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	kontinuierlich	kontinuierlich	365
Methylprednisolon	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	kontinuierlich	kontinuierlich	365
Prednisolon	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	kontinuierlich mit Dosisreduktion bis Monat 3	kontinuierlich	365
Epoetin alfa	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	kontinuierlich: dreimal wöchentliche Gabe	156	1

Thalidomid	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	kontinuierlich: einmal tägliche Gabe	kontinuierlich	365
Lenalidomid	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	kontinuierlich: einmal tägliche Gabe	kontinuierlich	365
Mercaptopurin	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	kontinuierlich: einmal tägliche Gabe	kontinuierlich	365
Thioguanin	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	kontinuierlich: einmal tägliche Gabe	kontinuierlich	365
Danazol	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	Entfällt, da für diese Substanz weder in der EU, noch in der Bundesrepublik Deutschland eine arzneimittelrechtliche Zulassung besteht.		
Peginterferon alfa-2a (Pegasys)	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	kontinuierlich: einmal wöchentliche Gabe	48	1
Interferon alpha	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	kontinuierlich: dreimal wöchentliche Gabe	156	1
Melphalan	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	kontinuierlich: dreimal wöchentliche Gabe	156	1
Azetylsalizylsäure (ASS)	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	kontinuierlich: einmal tägliche Gabe	kontinuierlich	365
Cytarabin	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	kontinuierlich: einmal wöchentliche Gabe	52	1
Colchicin	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	kontinuierlich: alle 4 Tage	91	1

Best Supportive Care aus COMFORT-I[†]	Patienten mit Splenomegalie/Symptomen bei MF			
Placebo	Patienten mit Splenomegalie/Symptomen bei MF	entfällt	entfällt	entfällt
<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>				

[†] Da sich im Rahmen der COMFORT-I-Studie die therapeutischen Maßnahmen der begleitend zur Therapie mit Ruxolitinib durchgeführten Best Supportive Care nicht regelhaft von der als zweckmäßige Vergleichstherapie durchgeführten Best Supportive Care unterschieden (vgl. Tabelle 4-9 in Modul 4), entfällt die Auflistung der Angaben für BSC.

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

Die Angaben zu Ruxolitinib in Tabelle 3-6 sind der aktuell vorliegenden Fachinformation von Jakavi[®] entnommen (78). Zu den Einzeltherapien der Best Available Therapy (BAT) gab es im Rahmen der COMFORT-II-Studie keine einheitlichen Vorgaben bezüglich Dosierung und Behandlungsmodus, sie erfolgten individuell nach Ermessen des behandelnden Arztes. Ebenso konnte für die Festlegung der Dosierung nicht auf die Fachinformationen der jeweiligen Substanzen zurückgegriffen werden, da für keine dieser Substanzen eine Zulassung zur Therapie der Myelofibrose besteht. Danazol als BAT-Einzeltherapie kann für das deutsche GKV-System nicht in Betracht gezogen werden, da für keine Indikation innerhalb der Europäischen Union bzw. der Bundesrepublik Deutschland eine arzneimittelrechtliche Zulassung besteht.

Um eine möglichst gute Näherung an den GKV-Versorgungskontext zu erreichen, wurden Dosierungsempfehlungen der DGHO-Leitlinie bzw. den in der Leitlinie zitierten Referenzen herangezogen (79). Für Einzeltherapien der BAT, für die weder in der DGHO-Leitlinie noch in den dort angegebenen Quellen entsprechende Dosierungsangaben gefunden werden konnten, wurde zusätzlich eine Literaturrecherche zur Dosierung bei der Therapie der Myelofibrose durchgeführt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-6). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: 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)
Ruxolitinib (Jakavi®)	Patienten mit Splénomegalie/ Symptomen bei MF	kontinuierlich: zweimal tägliche Gabe	365
Best Supportive Care aus COMFORT-II	Patienten mit Splénomegalie/ Symptomen bei MF		
“Best Available Therapy” (BAT)			
Keine Arzneimitteltherapie	Patienten mit Splénomegalie/ Symptomen bei MF	entfällt	entfällt
Hydroxycarbamid	Patienten mit Splénomegalie/ Symptomen bei MF	kontinuierlich: tägliche Gabe	365
Anagrelid	Patienten mit Splénomegalie/ Symptomen bei MF	kontinuierlich: tägliche Gabe	365
Prednison	Patienten mit Splénomegalie/ Symptomen bei MF	kontinuierlich	365
Methylprednisolon	Patienten mit Splénomegalie/ Symptomen bei MF	kontinuierlich	365
Prednisolon	Patienten mit Splénomegalie/ Symptomen bei MF	kontinuierlich mit Dosisreduktion bis Monat 3	365
Epoetin alfa	Patienten mit Splénomegalie/ Symptomen bei MF	kontinuierlich: dreimal wöchentliche Gabe	156
Thalidomid	Patienten mit Splénomegalie/ Symptomen bei MF	kontinuierlich: tägliche Gabe	365
Lenalidomid	Patienten mit Splénomegalie/ Symptomen bei MF	kontinuierlich: tägliche Gabe	365
Mercaptopurin	Patienten mit Splénomegalie/ Symptomen bei MF	kontinuierlich: tägliche Gabe	365

Thioguanin	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	kontinuierlich: tägliche Gabe	365
Danazol	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	Entfällt, da für diese Substanz weder in der EU, noch in der Bundesrepublik Deutschland eine arzneimittelrechtliche Zulassung besteht.	Entfällt, da für diese Substanz weder in der EU, noch in der Bundesrepublik Deutschland eine arzneimittelrechtliche Zulassung besteht.
Peginterferon alfa-2a (Pegasys)	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	kontinuierlich: einmal wöchentliche Gabe	48
Interferon alpha	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	kontinuierlich: dreimal wöchentliche Gabe	156
Melphalan	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	kontinuierlich: dreimal wöchentliche Gabe	156
Azetylsalizylsäure (ASS)	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	kontinuierlich: tägliche Gabe	365
Cytarabin	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	kontinuierlich: einmal wöchentliche Gabe	52
Colchicin	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	kontinuierlich: alle 4 Tage	91
Best Supportive Care aus COMFORT-I[†]	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF		
Placebo	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	entfällt	entfällt

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.

[†] Da sich im Rahmen der COMFORT-I-Studie die therapeutischen Maßnahmen der begleitend zur Therapie mit Ruxolitinib durchgeführten Best Supportive Care nicht regelhaft von der als zweckmäßige Vergleichstherapie durchgeführten Best Supportive Care unterscheiden (vgl. Tabelle 4-9 in Modul 4), entfällt die Auflistung der Angaben für BSC.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD

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

(Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. 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 3-8: Jahresdurchschnittsverbrauch 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)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Ruxolitinib (Jakavi®)	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	365	2 x 5 mg - 2 x 25 mg täglich	3.650 mg - 18.250 mg (78); 122 DDD – 608 DDD DDD: 30 mg O
Best Supportive Care (BSC) aus COMFORT-II	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF			
“Best Available Therapy” (BAT)				
Keine Arzneimitteltherapie	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	entfällt		entfällt
Hydroxycarbamid	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	365	500 mg - 3.000 mg täglich	182.500 mg - 1.095.000 mg pro Jahr; 104 DDD – 626 DDD DDD: 1,75 g O
Anagrelid	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	365	0,5 mg - 3,5 mg täglich	182,5 mg - 1.277,5 mg pro Jahr; 91 DDD – 639 DDD DDD: 2 mg O
Prednison	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	365	0,125 mg - 39,05 mg täglich	45,63 mg - 14.253,25 mg pro Jahr; 5 DDD – 1.425 DDD DDD: 10 mg O, P

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

Methylprednisolon	Patienten mit Splenomegalie/Symptomen bei MF	365	15,62 mg - 2.343 mg täglich	5.701,3 mg - 85.519,5 mg pro Jahr; 760 DDD – 11.403 DDD, O 285 DDD – 4.276 DDD, P DDD: 7,5 mg O, 20 mg P
Prednisolon	Patienten mit Splenomegalie/Symptomen bei MF	365	Monat 1: 0,5 mg/kg entspr. 39,05 mg/d Monat 2: 0,2 mg/Kg entspr. 15,62 mg/d Monate 3-12: 0,125 mg/Kg entspr. 9,76 mg/d	4.568,10 mg; 457 DDD DDD: 10 mg O, P
Epoetin alfa	Patienten mit Splenomegalie/Symptomen bei MF	156	3 x 10.000 I.U. pro Woche	1.560.000 I.U.; DDD: nicht bekannt
Thalidomid	Patienten mit Splenomegalie/Symptomen bei MF	365	50 mg - 400 mg täglich	18.250 mg - 146.000 mg; 91 DDD – 730 DDD DDD: 0,2 g O
Lenalidomid	Patienten mit Splenomegalie/Symptomen bei MF	365	5 mg - 10 mg täglich	1.825,0 mg - 3.650,0 mg; 97 DDD – 195 DDD DDD: 18,75 mg O
Mercaptopurin	Patienten mit Splenomegalie/Symptomen bei MF	365	50 mg - 100 mg täglich	18.250 mg - 36.500 mg; DDD: nicht bekannt
Thioguanin	Patienten mit Splenomegalie/Symptomen bei MF	365	20 mg - 40 mg täglich	7.300 mg - 14.600 mg; DDD: nicht bekannt
Danazol	Patienten mit Splenomegalie/Symptomen bei MF	Entfällt, da für diese Substanz weder in der EU, noch in der Bundesrepublik Deutschland eine arzneimittelrechtliche Zulassung besteht.		entfällt
Peginterferon alfa-2a (Pegasys)	Patienten mit Splenomegalie/Symptomen bei MF	48	46 - 180 µg wöchentlich	2.208 - 8.640 µg; 85 DDD – 332 DDD DDD: 26 µg

Interferon alpha	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	156	0,5 - 1,0 Millionen I.U. dreimal wöchentlich	78 x 10 ⁶ I.U. - 156 x 10 ⁶ I.U. pro Jahr; 39 DDD – 78 DDD DDD: 2 x 10 ⁶ I.U. P
Melphalan	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	156	2,5 mg dreimal wöchentlich	390 mg; DDD: nicht bekannt
Azetylsalizylsäure (ASS)	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	365	70 mg - 100 mg täglich	25.550 mg - 36.500 mg; 9 DDD – 13 DDD, O DDD: 3 g O, R; 1 g P
Cytarabin	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	52	17,3 mg - 173,0 mg wöchentlich	899,6 mg - 8.996,0 mg; DDD: nicht bekannt
Colchicin	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	91	1 mg alle 4 Tage	91,0 mg; 91 DDD DDD: 1 mg O, P
Best Supportive Care (BSC) aus COMFORT-I[†]	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF			
Placebo	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	entfällt		entfällt

[†] Da sich im Rahmen der COMFORT-I-Studie die therapeutischen Maßnahmen der begleitend zur Therapie mit Ruxolitinib durchgeführten Best Supportive Care nicht regelhaft von der als zweckmäßige Vergleichstherapie durchgeführten Best Supportive Care unterscheiden (vgl. Tabelle 4-9 in Modul 4), entfällt die Auflistung der Angaben für BSC.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zu den „Defined Daily Doses“ in Tabelle 3-8 wurden, soweit vorhanden, der Amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland entnommen (80).

Um eine möglichst gute Näherung an den GKV-Versorgungskontext zu erreichen, wurden Dosierungsempfehlungen der DGHO-Leitlinie bzw. den in der Leitlinie zitierten Referenzen herangezogen (79). Für Einzeltherapien der BAT, für die weder in der DGHO-Leitlinie noch in den dort angegebenen Quellen entsprechende Dosierungsangaben gefunden werden

konnten, wurde zusätzlich eine Literaturrecherche zur Dosierung bei der Therapie der Myelofibrose durchgeführt.

Wenn in den einzelnen Quellen mehrere Dosierungen oder Dosierbereiche angegeben waren oder die verschiedenen Quellen unterschiedliche Angaben machten, wurde eine Dosierungsspanne gewählt, welche die am häufigsten genannten Dosierungen und Dosierbereiche abdeckt. Entsprechend den Vorgaben der Dossievorlage wurden die Substanzmengen, welche Grundlage für die Berechnung der Behandlungskosten waren, jeweils für eine Behandlungsdauer von einem Jahr berechnet. Ausgenommen hiervon waren Substanzen, für welche die jeweilige Fachinformation eine geringere maximale Behandlungsdauer vorsah.

In einigen Fällen, z.B. bei Prednisolon oder bei Mercaptopurin, war die in der Literatur beschriebene Wirkstoffdosierung auf das Körpergewicht oder die Körperoberfläche bezogen. Zur Berechnung der Wirkstoffmenge wurde hier auf Durchschnittswerte (Körpergewicht, Körperoberfläche) für die Bevölkerung in Deutschland zurückgegriffen, welche vom Statistischen Bundesamt zur Verfügung gestellt werden (81) bzw. die in der Literatur genannt werden (82).

Hydroxycarbamid:

Die Dosierung wurde einer Literaturquelle aus der DGHO-Leitlinie entnommen (83). Der Autor nennt eine tägliche Dosierung in Höhe von 500 mg bis 3.000 mg.

Anagrelid:

Die in Tabelle 3-8 genannte Dosierung basiert auf dem Ergebnis einer Literaturrecherche zur Dosierung von Anagrelid bei Myelofibrose (84-87). Es werden Dosierungen im Bereich zwischen 0,5 mg/d und 3,5 mg/d genannt.

Prednison:

In der Literatur werden verschiedene Dosierungen und Behandlungsschemata beschrieben (84;88-107). Es werden sowohl zyklische als auch kontinuierliche Gaben von Prednison genannt. Die Dosierungsspanne bewegt sich hierbei zwischen 0,125 mg/d und 30,0 mg/d bzw. 0,5 mg/kg/d Körpergewicht. Zusammen mit dem maximalen durchschnittlichen Körpergewicht in der Altersgruppe über 60 Jahre (78,1 kg) ergibt sich eine Dosierungsspanne von 0,125 mg/d bis 39,05 mg/d (81). Zur Vereinfachung der Berechnung wird von einer kontinuierlichen Gabe in diesem Bereich ausgegangen.

Methylprednisolon:

Auch die zu Methylprednisolon genannte Dosierung beruht auf den Ergebnissen einer Literaturrecherche: Es wurden fixe Dosierungen im Bereich von 1.000 mg bis 1.500 mg täglich und Dosierungen in Abhängigkeit zum Körpergewicht im Bereich zwischen 0,2 mg/kg und 30 mg/kg gefunden. Sowohl kontinuierliche als auch zyklische Gaben von Methylprednisolon werden berichtet (108-112). Insgesamt ergibt sich eine Dosierungsspanne von 15,62 mg bis 2.343 mg. Zur Vereinfachung der Berechnung wird von einer kontinuierlichen Gabe in diesem Bereich ausgegangen.

Prednisolon:

Für die Dosierung und den Behandlungsmodus von Prednisolon kann auf die DGHO-Leitlinie zurückgegriffen werden (79). Zusammen mit dem maximalen durchschnittlichen Körpergewicht (KG) der über 60-jährigen Bevölkerung in Deutschland (81) ergibt sich folgendes Schema:

Monat 1: 0,5 mg/kg KG/d entsprechend 39,05 mg/d

Monat 2: 0,2 mg/kg KG/d entsprechend 15,62 mg/d

Monat 3: 0,125 mg/kg KG/d entsprechend 9,76 mg/d

Monate 4-12: 0,125 mg/kg KG/d entsprechend 9,76 mg/d

Epoetin alfa:

Auch für die Dosierung von Epoetin alpha kann auf die DGHO-Leitlinie zurückgegriffen werden (79). Es wird eine dreimal wöchentliche Gabe von 10.000 Internationalen Einheiten empfohlen.

Thalidomid:

Die in der DGHO-Leitlinie zitierten Publikationen empfehlen Gaben im Bereich zwischen 50 mg und 400 mg täglich (113).

Lenalidomid:

Die in der DGHO-Leitlinie zitierten Publikationen empfehlen Gaben im Bereich zwischen 5 mg und 10 mg täglich (83;114).

Mercaptopurin:

Aus einer Literaturrecherche ging eine relevante Publikation hervor (115), die für die Therapie der Myelofibrose die Gabe von 50 mg/d bis 100 mg/d beschreibt.

Thioguanin:

Die durchgeführte Literaturrecherche lieferte eine relevante Publikation (113), in welcher eine kontinuierliche Therapie mit 20 mg/d bis 40 mg/d beschrieben wird.

Danazol:

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

Peginterferon alfa-2a (Pegasys):

In den im Rahmen der durchgeführten Literaturrecherche gefundenen Publikationen wurden einmal wöchentliche Gaben in Bereichen zwischen 45 µg bis 180 µg Peginterferon alfa-2a beschrieben (96;116-123). Laut Fachinformation darf die Substanz nur für eine Dauer von 48 Wochen verabreicht werden (124).

Interferon alpha:

Die Dosierung und der Behandlungsmodus wurde einer in der DGHO-Leitlinie zitierten Quelle entnommen (83). In dieser Literaturstelle wird die dreimal wöchentliche Gabe von 0,5 - 1,0 Millionen Internationalen Einheiten beschrieben.

Melphalan:

Die Dosierung und der Behandlungsmodus wurde einer in der DGHO-Leitlinie zitierten Quelle entnommen (83). In dieser Literaturstelle wird die dreimal wöchentliche Gabe von 2,5 mg Melphalan beschrieben.

Azetylsalizylsäure (ASS):

In allen im Rahmen der durchgeführten Literaturrecherche gefundenen Quellen werden Dosierungen im Bereich zwischen 70 mg/d und 100 mg/d genannt (98;99;125-127).

Cytarabin:

Die durchgeführte Literaturrecherche ergab zum einen Quellen, welche eine von der individuellen Körperoberfläche der Patienten unabhängige Gabe im Bereich von 100 mg/Woche und 1.000 mg/2-4 Wochen beschreiben (128;129), und zum anderen Quellen, welche eine Dosierung von Cytarabin in Abhängigkeit von der Körperoberfläche nennen (130-134): die Dosierungsangaben reichen von 10 mg/m² bis 50 mg/m² an 5 Tagen im Monat (130) über 1.000 mg/m² (133) bis hin zur Gabe von 100 mg/m² (134) bis 6.000 mg/m² (131)

innerhalb weniger Tage. Da eine kurzfristige Hochdosistherapie eher die Ausnahme darstellt, wird zur Kostenberechnung eine einmal wöchentliche Gabe von 10 mg/m² bis 100 mg/m² angenommen. Bei einer durchschnittlichen Körperoberfläche eines Erwachsenen von ca. 1,73 m² (82), liegt die Dosierungsspanne zwischen 17,3 mg und 173,0 mg pro Woche.

Colchicin:

Zur Dosierung dieser Substanz sind in der Literatur keine Angaben zu finden. Daher wurde vereinfachend angenommen, dass die DDD von 1 mg/d (80) entsprechend den Vorgaben in der Fachinformation (135) alle 4 Tage gegeben wurde.

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

Geben Sie in Tabelle 3-9 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 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.

Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Ruxolitinib (Jakavi®, Novartis Pharma GmbH)	1.891,10 € (56 Tabletten, 5 mg/Tablette)	1.889,30 €
Ruxolitinib (Jakavi®, Novartis Pharma GmbH)	3.724,34 € (56 Tabletten, 15 mg/Tablette)	3.722,54 €
Ruxolitinib (Jakavi®, Novartis Pharma GmbH)	3.724,34 € (56 Tabletten, 20 mg/Tablette)	3.722,54 €
Best Supportive Care (BSC) aus COMFORT-II		

“Best Available Therapy” (BAT)		
Keine Arzneimitteltherapie		n.a.
Hydroxycarbamid (HYDREA [®] , Axicorp. Pharma Dtl.)	143,72 € (100 Hartkapseln, 500 mg/Kapsel)	135,62 €
Hydroxycarbamid (SIKLOS [®] , Kohl Pharma)	943,32 € (30 Filmtabletten, 1000 mg/Tablette)	889,90 €
Anagrelid (XAGRID [®] , Shire)	554,65 € (100 Hartkapseln, 0,5 mg/Kapsel)	522,75 €
Prednison (DECORTIN [®] , Merck-Serono)	12,36 € (100 Tabletten, 1 mg/Tablette)	10,56 €
Prednison (PREDNISON HEXAL)	26,51 € (100 Tabletten, 20 mg/Tablette)	24,71 €
Methylprednisolon (URBASON, Docpharm)	62,19 € (100 Tabletten, 16 mg/Tablette)	60,39 €
Methylprednisolon (METYPRED forte, Galen)	215,79 € (5 x 1000 mg Trockensubstanz)	188,07 €
Prednisolon (PREDNISOLON, Galen)	16,78 € (100 Tabletten, 10 mg/Tablette)	14,98 €
Epoetin alfa (EPREX FS, MTK Pharma)	486,98 € (6 Fertigspritzen, 10.000 I.U./Fertigspritze)	482,50 €
Thalidomid (THALIDOMIDE [®] , Celgene)	490,60 € (28 Hartkapseln, 50 mg/Kapsel)	461,36 €
Lenalidomid (REVLIMID [®] , Celgene)	6.856,89 € (21 Hartkapseln, 10 mg/Kapsel)	6.464,07 €
Mercaptopurin (PURI NETHOL [®] Tabletten, Beragena)	71,11 € (25 Tabletten, 50 mg/Tablette)	65,98 €
Thioguanin (THIOGUANINE Wellcome [®] Tabletten, ACA)	103,28 € (25 Tabletten, 40 mg/Tablette)	96,37 €
Danazol	n.a.	n.a.
Peginterferon alfa-2a* (PEGASYS [®] , Roche Pharma)	243,03 € (1 Fertigspritze, 90 µg/Fertigspritze)	171,77 €
Peginterferon alfa-2a, (PEGASYS, European Pharma)	2.963,00 € (12 Fertigspritzen, 180 µg/ Fertigspritze)	2.795,26 €
Interferon alpha (ROFERON A, CC Pharma)	1.079,26 € (30 Fertigspritzen, 3 Mio. I.E./ 0,5 ml Fertigspritze)	1.018,31 €
Melphalan (ALKERAN [®] , Aspen Pharma)	162,70 € (50 Filmtabletten, 2 mg/Tablette)	86,28 €
Azetylsalizylsäure (ASS) (ASS 100, 1A Pharma)	3,20 € (100 Tabletten, 100 mg/Tablette)	1,40 €

Cytarabin (ARA CELL [®] , cell pharm)	64,47 € (10 x 5 Injektionen, 100 mg/Injektion)	59,85 €
Colchicin (COLCHICUM DISPERT [®] , Ysatfabrik)	27,41 € (50 Tabletten, 0,5 mg/Tablette)	24,70 €
Best Supportive Care (BSC) aus COMFORT-I[†]		
Placebo	n.a.	n.a.

[†] Da sich im Rahmen der COMFORT-I Studie die therapeutischen Maßnahmen der begleitend zur Therapie mit Ruxolitinib durchgeführten Best Supportive Care nicht regelhaft von der als zweckmäßige Vergleichstherapie durchgeführten Best Supportive Care unterscheiden (vgl. Tabelle 4-9 in Modul 4), entfällt die Auflistung der Angaben für BSC.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-9 wurden der Online-Version der LAUER-Liste mit Stand vom 4. April 2014 entnommen (136): es wurde zu jedem Wirkstoff zunächst die der täglichen Einzeldosis am nächsten liegende, im Handel verfügbare Dosierung ermittelt und danach das hierfür jeweils preisgünstigste Produkt ausgewählt. Der LAUER-Liste wurden auch die Werte für die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte entnommen.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 Fach- oder Gebrauchsinformation 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). 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 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Ruxolitinib (Jakavi®) (78)	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	<ul style="list-style-type: none"> Bei Therapiebeginn: Kontrolle großes Blutbild, einschließlich Differentialblutbild weißer Blutkörperchen Titrationphase: alle 2 Wochen Kontrolle großes Blutbild 	<ul style="list-style-type: none"> 1 4 	5
Best Supportive Care (BSC) aus COMFORT-II	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF			
“Best Available Therapy” (BAT)	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF			
Keine Arzneimitteltherapie	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	n.a.	n.a.	n.a.
Hydroxycarbamid (137)	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	<ul style="list-style-type: none"> Wöchentliche Kontrolle des Differentialblutbildes Monatliche Kontrolle der Leber- und Nierenfunktion 	<ul style="list-style-type: none"> 52 12 	64
Anagrelid (138)	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	<ul style="list-style-type: none"> 1x wöchentlich vollständige Kontrolle des Blutbildes 1x wöchentlich Kontrolle der Leberfunktion 1x wöchentlich Kontrolle der Nie- 	<ul style="list-style-type: none"> 52 52 52 	156

		renfunktion		
Prednison (139)	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	<ul style="list-style-type: none"> • Alle 3 Monate ärztliche Kontrolle des Patienten • Alle 3 Monate augenärztliche Kontrolle des Patienten 	<ul style="list-style-type: none"> • 4 • 4 	8
Methylprednisolon (140)	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	<ul style="list-style-type: none"> • Alle 3 Monate ärztliche Kontrolle des Patienten • Alle 3 Monate augenärztliche Kontrolle des Patienten 	<ul style="list-style-type: none"> • 4 • 4 	8
Prednisolon (141)	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	<ul style="list-style-type: none"> • Alle 3 Monate ärztliche Kontrolle des Patienten • Alle 3 Monate augenärztliche Kontrolle des Patienten 	<ul style="list-style-type: none"> • 4 • 4 	8
Epoetin alfa (142)	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	<ul style="list-style-type: none"> • 1x wöchentlich („engmaschig“) Blutdruckkontrolle • 1x wöchentlich („engmaschig“) Kontrolle des Hämoglobinwertes • 1x wöchentlich Kontrolle der Thrombozytenzahl (erste 8 Wochen) 	<ul style="list-style-type: none"> • 52 • 52 • 8 	118
Thalidomid (143)	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	<ul style="list-style-type: none"> • Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter: alle 4 Wochen Durchführung eines Schwangerschaftstests 	<ul style="list-style-type: none"> • 13 	13
Lenalidomid (144)	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	<ul style="list-style-type: none"> • Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter: alle 4 Wochen Durchführung eines Schwangerschaftstests 	<ul style="list-style-type: none"> • 13 	13
Mercaptopurin (145)	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	<ul style="list-style-type: none"> • Tägliche Blutbildkontrolle • 1x wöchentlich Kontrolle der 	<ul style="list-style-type: none"> • 365 • 52 	469

		<ul style="list-style-type: none"> Leberfunktion • 1x wöchentlich Kontrolle der Harnsäurewerte in Blut und Urin 	<ul style="list-style-type: none"> • 52 	
Thioguanin (146)	Patienten mit Splenomegalie/Symptomen bei MF	<ul style="list-style-type: none"> • 1x wöchentliche Kontrolle des Blutbildes • 1x wöchentliche Kontrolle der Leberfunktion • 1x wöchentliche Kontrolle der Nierenfunktion 	<ul style="list-style-type: none"> • 52 • 52 • 52 	156
Danazol	Patienten mit Splenomegalie/Symptomen bei MF	n.a.	n.a.	n.a.
Peginterferon alfa-2a (124)	Patienten mit Splenomegalie/Symptomen bei MF	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrolle des Blutbildes bei Therapiebeginn • Kontrolle des Blutbildes alle 2 Wochen 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 • 24 	25
Interferon alpha (147)	Patienten mit Splenomegalie/Symptomen bei MF	<ul style="list-style-type: none"> • Keine 	<ul style="list-style-type: none"> • 0 	0
Melphalan (148)	Patienten mit Splenomegalie/Symptomen bei MF	<ul style="list-style-type: none"> • 1x wöchentliche Kontrolle des Blutbildes 	<ul style="list-style-type: none"> • 52 	52
Azetylsalizylsäure (ASS) (149)	Patienten mit Splenomegalie/Symptomen bei MF	<ul style="list-style-type: none"> • Keine 	<ul style="list-style-type: none"> • 0 	0
Cytarabin (150)	Patienten mit Splenomegalie/Symptomen bei MF	<ul style="list-style-type: none"> • 1x wöchentliche Kontrolle des Blutbildes • 1x wöchentliche Kontrolle der Leber- und Nierenfunktion • 1x wöchentliche Kontrolle des Serum-Harnsäurewertes 	<ul style="list-style-type: none"> • 52 • 52 • 52 	156
Colchicin (135)	Patienten mit Splenomegalie/Symptomen bei MF	<ul style="list-style-type: none"> • Keine 	<ul style="list-style-type: none"> • 0 	<ul style="list-style-type: none"> • 0

Best Supportive Care (BSC) aus COMFORT-I[†]	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF			
Placebo	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	n.a.	n.a.	n.a.

[†] Da sich im Rahmen der COMFORT-I-Studie die therapeutischen Maßnahmen der begleitend zur Therapie mit Ruxolitinib durchgeführten Best Supportive Care nicht regelhaft von der als zweckmäßige Vergleichstherapie durchgeführten Best Supportive Care unterschieden (vgl. Tabelle 4-9 in Modul 4), entfällt die Auflistung der Angaben für BSC.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben in Tabelle 3-10 stammen aus den Fachinformationen der Originalanbieter der Einzelwirkstoffe der Best Available Therapy (124;135;137-150). Hierbei wurden jeweils die unter Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ geforderten Kontrollen und Vorsichtsmaßnahmen für die Angabe der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-10 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 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Praxisklinische Betreuung 2 h EBM GOP 01510	502 Punkte, entsprechend 50,85 €
Grundpauschale ab 60 Lebensjahre EBM GOP 05212	111 Punkte, entsprechend 11,24 €
Grundpauschale ab 60 Lebensjahre, Augen EBM GOP 06212	150 Punkte, entsprechend 15,20 €
Grundpauschale Fachärzte für Laboratoriumsmedizin EBM GOP 12220	14 Punkte, entsprechend 1,42 €

Mechanisiertes Blutbild, Retikulozytenzählung EBM GOP 32120	0,50 €
Schwangerschaftsnachweis EBM GOP 32132	1,30 €
Gamma-GT EBM GOP 32071	0,25 €
GOT EBM GOP 32069	0,25 €
GPT EBM GOP 32070	0,25 €
Inulin-Clearance EBM GOP 32196	11,20 €
Harnsäure EBM GOP 32064	0,25 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Berechnung der Kosten in Tabelle 3-11 wurde der Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung herangezogen (151).

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-10 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-11 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-3 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-5 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Ruxolitinib (Jakavi®)	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	Grundpauschale Fachärzte für Laboratoriums- medizin EBM GOP 12220 Mechanisieretes Blutbild, Retikulozyten- zählung EBM GOP 32120	3,42 €	3,42 € x 2.751 = 9.408,42 €
Best Supportive Care (BSC) aus COMFORT-II				
“Best Available Therapy” (BAT)	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	Siehe BAT-Einzeltherapien	Durchschnittliche Zusatzkosten pro mit BAT behandeltem Patienten pro Jahr (entsprechend Verteilung in der COMFORT-II-Studie, N = 73): 137,08 €	137,08 € x 2.751 = 377.107,08 €
Keine Arzneimitteltherapie	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	n.a.	0,00 € Patientenzahl COMFORT-II: 24 Gewichtete Zusatzkosten: 0,00 €	
Hydroxycarbamid	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	Grundpauschale Fachärzte für Laboratoriums- medizin EBM GOP 12220 Mechanisieretes Blut- bild, Retikulozyten- zählung EBM GOP 32120 Gamma-GT EBM GOP 32071 GOT EBM GOP 32069	40,68 € Patientenzahl COMFORT-II: 34 Gewichtete Zusatzkosten: 1.383,12 €	

		GPT EBM GOP 32069		
Anagrelid	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	Grundpauschale Fachärzte für Laboratoriums- medizin EBM GOP 12220 Mechanisiertes Blut- bild, Retikulozyten- zählung EBM GOP 32120 Gamma-GT EBM GOP 32071 GOT EBM GOP 32069 GPT EBM GOP 32069 Inulin-Clearance EBM GOP 32196	653,08 € Patientenzahl COMFORT-II: 4 Gewichtete Zusatz- kosten: 2.612,32 €	
Prednison	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	Grundpauschale ab 60 Lebensjahre EBM GOP 05212 Grundpauschale ab 60 Lebensjahre, Augen EBM GOP 06212	105,76 € Patientenzahl COMFORT-II: 8 Gewichtete Zusatz- kosten: 846,08 €	
Methylprednisolon	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	Grundpauschale ab 60 Lebensjahre EBM GOP 05212 Grundpauschale ab 60 Lebensjahre, Augen EBM GOP 06212	105,76 € Patientenzahl COMFORT-II: 3 Gewichtete Zusatz- kosten: 317,28 €	
Prednisolon	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	Grundpauschale ab 60 Lebensjahre EBM GOP 05212 Grundpauschale ab 60 Lebensjahre, Augen EBM GOP 06212	105,76 € Patientenzahl COMFORT-II: 1 Gewichtete Zusatz- kosten: 105,76 €	
Epoetin alfa	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	Praxisklinische Be- treuung 2h EBM GOP 01510 Grundpauschale Fachärzte für Laboratoriums- medizin EBM GOP 12220	235,08 € Patientenzahl COMFORT-II: 5 Gewichtete Zusatz- kosten: 1.175,40 €	

		Mechanisiertes Blutbild, Retikulozytenzählung EBM GOP 32120	
Thalidomid	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	Schwangerschaftsnachweis EBM GOP 32132	Kosten vernachlässigbar, da nur sehr wenige MF-Patientinnen im gebärfähigen Alter sind Patientenzahl COMFORT-II: 3 Gewichtete Zusatzkosten: 0,00 €
Lenalidomid	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	Schwangerschaftsnachweis EBM GOP 32132	Kosten vernachlässigbar, da nur sehr wenige MF-Patientinnen im gebärfähigen Alter sind Patientenzahl COMFORT-II: 2 Gewichtete Zusatzkosten: 0,00 €
Mercaptopurin	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	Grundpauschale Fachärzte für Laboratoriumsmedizin EBM GOP 12220 Mechanisiertes Blutbild, Retikulozytenzählung EBM GOP 32120 Gamma-GT EBM GOP 32071 GOT EBM GOP 32069 GPT EBM GOP 32069 Harnsäure EBM GOP 32064	240,18 € Patientenzahl COMFORT-II: 3 Gewichtete Zusatzkosten: 720,54 €
Thioguanin	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	Grundpauschale Fachärzte für Laboratoriumsmedizin EBM GOP 12220 Mechanisiertes Blutbild, Retikulozytenzählung EBM GOP 32120	653,08 € Patientenzahl COMFORT-II: 1 Gewichtete Zusatzkosten: 653,08 €

		Gamma-GT EBM GOP 32071 GOT EBM GOP 32069 GPT EBM GOP 32069 Inulin-Clearance EBM GOP 32196	
Danazol	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	n.a.	0,00 € Patientenzahl COMFORT-II: 3 Gewichtete Zusatzkosten: 0,00 €
Peginterferon alfa-2a (Pegasys)	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	Praxisklinische Betreuung 2h EBM GOP 01510 Grundpauschale Fachärzte für Laboratoriumsmedizin EBM GOP 12220 Mechanisiertes Blutbild, Retikulozytenzählung EBM GOP 32120	221,58 € Patientenzahl COMFORT-II: 2 Gewichtete Zusatzkosten: 443,16 €
Interferon alpha	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	keine	0,00 € Patientenzahl COMFORT-II: 1 Gewichtete Zusatzkosten: 0,00 €
Melphalan	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	Grundpauschale Fachärzte für Laboratoriumsmedizin EBM GOP 12220 Mechanisiertes Blutbild, Retikulozytenzählung EBM GOP 32120	31,68 € Patientenzahl COMFORT-II: 2 Gewichtete Zusatzkosten: 63,36 €
Azetylsalicylsäure (ASS)	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	keine	0,00 € Patientenzahl COMFORT-II: 2 Gewichtete Zusatzkosten: 0,00 €
Cytarabin	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF	Praxisklinische Betreuung 2h EBM GOP 01510 Grundpauschale	843,48 € Patientenzahl COMFORT-II: 2 Gewichtete Zusatzkosten: 0,00 €

		Fachärzte für Laboratoriums- medizin EBM GOP 12220 Gamma-GT EBM GOP 32071 GOT EBM GOP 32069 GPT EBM GOP 32069 Inulin-Clearance EBM GOP 32196 Harnsäure EBM GOP 32064	kosten: 1.686,96 €	
Colchicin	Patienten mit Splénomegalie/ Symptomen bei MF	keine	0,00 € Patientenzahl COMFORT-II: 1 Gewichtete Zusatz- kosten: 0,00 €	
Best Supportive Care (BSC) aus COMFORT-I†				
Placebo	Patienten mit Splénomegalie/ Symptomen bei MF	n.a.	0,00 €	0,00 €

† Da sich im Rahmen der COMFORT-I Studie die therapeutischen Maßnahmen der begleitend zur Therapie mit Ruxolitinib durchgeführten Best Supportive Care nicht regelhaft von der als zweckmäßige Vergleichstherapie durchgeführten Best Supportive Care unterscheiden (vgl. Tabelle 4-9 in Modul 4), entfällt die Auflistung der Angaben für BSC.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-13 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-3, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-5) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Ruxolitinib (Jakavi®)	Patienten mit Splenomegalie/Symptomen bei MF		24.294,42 € - 75.155,65 €	66.833.949,42 € - 206.753.193,15 €
Best Supportive Care (BSC) aus COMFORT-II	Patienten mit Splenomegalie/Symptomen bei MF		3.322,75 € - 22.506,79 €	9.140.885,25 € - 61.916.179,29 €
Best Supportive Care (BSC) aus COMFORT-II				
BAT Wirkstoff/Produkt	Kosten/Einheit (abzügl. gesetzl. Rabatte)	Zahl Einheiten/Patient/Jahr	Arzneimittelkosten pro Patient/Jahr	Gewichtung/gewichtete Kosten (entsprechend COMFORT-II, N = 73)
Keine Arzneimitteltherapie	n.a.	n.a.	0,00 €	24 0,00 €
Hydroxycarbamid (HYDREA®, Axicorp. Pharma Dtl.)	1,36 €	365	496,40 € - 32.477,70 €	34 16.877,60 € - 1.104.241,80 €
Hydroxycarbamid (SIKLOS®, Kohl Pharma)	29,66 €	1.095		
Anagrelid (XAGRID®, Shire)	5,23 €	365 - 2.555	1.908,95 € - 13.362,65 €	4 7.635,80 € - 53.450,60 €
Prednison (DECORTIN®, Merck-Serono)	0,11 €	46	5,06 € - 178,25 €	8 40,48 € - 1.426,00 €
Prednison (PREDNISON HEXAL)	0,25 €	713		
Methylprednisolon (URBASON, Docpharm)	0,60 €	356	213,60 € - 3.234,46 €	3 640,80 € - 9.703,38 €
Methylprednisolon (METYPRED forte, Galen)	37,61 €	86		
Prednisolon (PREDNISOLON, Galen)	0,15 €	457	68,55 €	1 68,55 €
Epoetin alfa (EPREX FS, MTK Pharma)	80,42 €	156	12.545,52 €	5 62.727,60 €
Thalidomid (THALIDOMIDE®, Celgene)	16,48 €	365 - 2.920	6.015,20 € - 48.121,60 €	3 18.045,60 € - 144.364,80 €

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

Lenalidomid (REVLIMID [®] , Celgene)	307,81 €	183 - 365	56.329,23 € - 112.350,65 €	2 112.658,46 € - 224.701,30 €
Mercaptopurin (PURI NETHOL [®] Tabletten, Beragena)	2,64 €	365 - 730	963,60 € - 1.927,20 €	3 2.890,80 € - 5.781,60 €
Thioguanin (THIOGUANINE Wellcome [®] Tabletten, ACA)	3,86 €	183 - 365	706,38 € - 1.408,90 €	1 706,38 € - 1.408,90 €
Danazol	n.a.	n.a.	0,00 €	3 0,00 €
Peginterferon alfa-2a (PEGASYS [®] , Roche Pharma)	171,77 €	25	4.294,25 € - 11.181,12 €	2 8.588,50 € - 22.362,24 €
Peginterferon alfa-2a, (PEGASYS, European Pharma)	232,94 €	48		
Interferon alpha (ROFERON A, CC Pharma)	33,94 €	26 - 52	882,44 € - 1.764,88 €	1 882,44 € - 1.764,88 €
Melphalan (ALKERAN [®] , Aspen Pharma)	1,73 €	195	337,35 €	2 674,70 €
Azetylsalizylsäure (ASS) (ASS 100, 1A Pharma TAH)	0,01 €	256 - 365	2,56 € - 3,65 €	2 5,12 € - 7,30 €
Cytarabin (ARA CELL [®] , cell pharm)	1,20 €	9 - 90	10,80 € - 108,00 €	2 21,60 € - 216,00 €
Colchicin (COLCHICUM DISPERT [®] , Ysatfabrik)	0,49 €	182	89,18 €	1 89,18 €
Best Supportive Care (BSC) aus COMFORT-I[†]	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF			
Placebo	Patienten mit Splenomegalie/ Symptomen bei MF		0,00 €	0,00 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-3 sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-5 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.				

[†] Da sich im Rahmen der COMFORT-I Studie die therapeutischen Maßnahmen der begleitend zur Therapie mit Ruxolitinib durchgeführten Best Supportive Care nicht regelhaft von der als zweckmäßige Vergleichstherapie durchgeführten Best Supportive Care unterscheiden (vgl. Tabelle 4-9 in Modul 4), entfällt die Auflistung der Angaben für BSC.

Die in Tabelle 3-13 angegebenen Jahrestherapiekosten für Ruxolitinib pro Patient ergeben sich aus den Kosten für die in der Fachinformation empfohlene Dosierungsspanne von 2-mal

5 mg täglich bis 2-mal 25 mg täglich, zu denen die Zusatzkosten pro Patient pro Jahr addiert werden.

Die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie (BSC) wurden wie folgt berechnet: Zunächst wurden die jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient für die Einzelsubstanzen auf Basis der in Tabelle 3-13 aufgelisteten Kosten pro Einheit sowie der Zahl der benötigten Einheiten berechnet. Diese Kosten wurden dann entsprechend der relativen Häufigkeitsverteilung in der COMFORT-II-Studie (siehe Tabelle 4-8 in Modul 4) gewichtet, um so einen Durchschnittswert für die Kosten der Therapie zu erhalten. Anschließend wurden die durchschnittlichen Zusatzkosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie, ebenfalls gewichtet entsprechend der relativen Häufigkeitsverteilung in COMFORT-II, addiert (vgl. Tabelle 3-12).

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.

Da die allogene Stammzelltransplantation die einzige potenziell kurative Therapie der Myelofibrose darstellt (79) und auch die Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses zur zweckmäßigen Vergleichstherapie die Forderung enthält, vor Einsatz von Ruxolitinib die Möglichkeit einer Stammzelltransplantation zu prüfen (152), muss die Zahl der Patienten, welche hierfür in Frage kommt, vom Gesamtpatientenkollektiv subtrahiert werden. Bezüglich einer eventuellen Patientenpräferenz gibt es zwar keine konkreten Zahlen, jedoch muss wegen der bestehenden Aussicht auf Heilung angenommen werden, dass geeignete Patienten die Stammzelltransplantation einer Arzneimitteltherapie vorziehen werden.

Eine Literaturrecherche ergab keine Hinweise auf den Anteil der Myelofibrose-Patienten am Gesamtpatientenkollektiv, für die eine Stammzelltransplantation in Frage kommt. Daher wurden Angaben von Ärzten (Myelofibrose-Patienten behandelnde Onkologen/Hämatologen) aus einer im Auftrag von Novartis durchgeführten Marktforschungsstudie zur Abschätzung

herangezogen (153). In dieser Befragung wurde der **Anteil der Myelofibrose-Patienten, für welche eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht kommt, auf 17%** geschätzt. Basierend auf der Zahl der Myelofibrose-Patienten ohne Thrombozytopenie in der GKV (2.751 Patienten) ergibt sich somit eine Zahl

von 2.283 GKV-Patienten mit Myelofibrose, die nicht für eine Stammzelltransplantation in Frage kommen.

Zur Schätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile von Ruxolitinib stellt sich auch die Frage nach dem Anteil der Patienten, die weder unter einer Splenomegalie noch unter Symptomen leiden. Um die ungefähre Größe dieser Patientengruppe zu bestimmen, wurde eine Literaturrecherche durchgeführt. Hierbei wurden jedoch lediglich Berichte zur Ausgangssymptomatik von Teilnehmern an klinischen Studien gefunden, welche weder in Deutschland stattgefunden hatten, noch dazu geeignet waren, die Situation im deutschen Versorgungskontext abzubilden. Daher wird an dieser Stelle auf eine im Auftrag von Novartis durchgeführte Marktforschungsstudie zurückgegriffen, in deren Rahmen Fachärzte mit Myelofibrose-Patienten befragt wurden (154): Die Ergebnisse dieser Studie ergaben, dass bei allen Patienten entweder eine Splenomegalie oder Symptome dokumentiert wurden. Eine Gruppe von Patienten, die weder unter Splenomegalie noch unter Symptomen leiden, scheint demnach nicht zu existieren und muss somit bei der Berechnung der Anzahl der mit Ruxolitinib behandelten Patienten nicht berücksichtigt werden.

Einen möglichen Einfluss auf die Gesamtzahl der voraussichtlich dauerhaft mit Ruxolitinib behandelten Patienten in der GKV hat auch die Zahl der Therapieabbrüche. Aus den Ergebnissen der COMFORT-II-Studie (155) kann zunächst eine Therapieabbruchrate von 37,7% entnommen werden. Da aber 19,9% der Patienten in die Extensionsphase gewechselt waren, beträgt die **versorgungsrelevante Therapieabbruchrate unter Ruxolitinib 17,8%**.

Es ergibt sich schließlich eine (geschätzte) Anzahl

von 1.877 dauerhaft mit Ruxolitinib behandelten Patienten.

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

Versorgungsadaptierte Berechnung der Patientenzahlen und der Therapiekosten:

Berücksichtigt man obige Überlegungen, so ergibt sich ausgehend von den Jahrestherapiekosten der Myelofibrose mit Ruxolitinib pro Patient in Höhe von 24.294,42 € - 75.155,65 € (vgl. Tabelle 3-13) folgende Spanne für die versorgungsadaptierten

jährlichen Gesamtkosten für die GKV: 45.600.626,34 € - 141.067.155,05 €.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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. 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.

Um den Anteil der Myelofibrose-Patienten, die weder unter Symptomen noch unter einer Splenomegalie leiden, abzuschätzen, wurden Recherchen in den Datenbanken MEDLINE/ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations, EMBASE, Biosis, International Pharmaceutical Abstracts (Suchoberfläche: Ovid) und in der Novartis-internen Datenbank Noogle durchgeführt. Die Suche wurde auf Veröffentlichungen ab dem Jahre 2005 eingeschränkt. Fallberichte blieben ebenfalls unberücksichtigt. Folgende Suchstrategien wurden verwendet:

MEDLINE, EMBASE, Biosis, International Pharmaceutical Abstracts

((myelofibros* or osteomyelofibros* or myelo-fibros* or myelosclero* or (myeloid* adj2 metaplasti*) or (bone adj2 marrow* adj2 fibros*)),ti.) and (symptom\$ or complicat\$).ti,ab.

Novartis-interne Datenbank Noogle

myelofibros* or osteomyelofibros* or myelo-fibros* or myelosclero*; symptom* or complicat*; Publikation; 2005; 2014

Es wurden insgesamt keine für den deutschen Versorgungskontext verwertbaren Veröffentlichungen gefunden.

Außerdem wurden Recherchen in den Datenbanken MEDLINE/MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations, EMBASE, Biosis, International Pharmaceutical Abstracts (Suchoberfläche: Ovid) zur Dosierung der folgenden Substanzen bei Myelofibrose durchgeführt: Anagrelid, Prednison, Methylprednisolon, Mercaptopurin, Thioguanin, Peginterferon alfa-2a (Pegasys), Acetylsalicylsäure, Cytarabin, Colchicin. Dabei wurden folgende Suchstrategien verwendet:

(myelofibros* or osteomyelofibros* or myelo-fibros* or myelosclero* or (myeloid* adj2 metaplasti*) or (bone adj2 marrow* adj2 fibros*)),ti,ab.

and

für Anagrelid:

exp anagrelide/do, dt or (Agrelin* or Agrylin* or Anagrelid* or Anegrilid* or 'Bl 4162*' or Bl-4162* or bl4162* or bmy26538* or bmy-26538* or 'bmy 26538*' or xagrid*).ti,ab.

für Prednison:

exp prednisone/do, dt or exp Prednisone/ad, tu or (Prednison* or "delta cortison*" or deltacortison* or methylprednison*).ti,ab.

für Methylprednisolon:

exp methylprednisolone/do, dt or exp Methylprednisolone/ad, tu or (methylprednisolon* or methyleneprednisolon* or "u 7532" or u-7532 or u-7532).ti,ab.

für Mercaptopurin:

exp mercaptopurine/do, dt or exp 6-Mercaptopurine/ad, tu or (6-Mercaptopurin* or "6 Mercaptopurine" or mercaptopurin* or purinethol*).ti,ab.

für Thioguanin:

exp tioguanine/do, dt or exp Thioguanine/ad, tu or (Thioguanin* or Tioguanin*).ti,ab.

für Peginterferon alfa-2a (Pegasys):

exp peginterferon alpha2a/do, dt or (pegasys* or peginterferon* or "RO 25-8310" or RO258310* or "RO25 8310").ti,ab. or exp alpha interferon/do, dt or exp Interferon-alpha/ad, tu or ("alpha interferon" or "Interferon-alpha" or "alfa interferon" or "Interferon-alfa" or (interferon* and (alfa or alpha))).ti,ab.

für Acetylsalicylsäure:

exp acetylsalicylic acid/do, dt or exp Aspirin/ad, tu or (aspirin* or Acetylsalicyl*).ti,ab.

für Cytarabin:

exp cytarabine/do, dt or exp Cytarabine/ad, tu or Cytarabin*.ti,ab.

für Colchicin:

exp colchicine/do, dt or exp Colchicine/ad, tu or colchicin*.ti,ab.

Die Listen der bei den Recherchen jeweils ein- bzw. ausgeschlossenen Literaturstellen zu den Dosierungen und Behandlungsmodi der obengenannten Substanzen, sind in Modul 5 abgelegt (156).

Zur Abschätzung des Anteils der Myelofibrose-Patienten, welche für eine Stammzelltransplantation in Frage kommen, wurde eine Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE/MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations, EMBASE, Biosis, International Pharmaceutical Abstracts (Suchoberfläche: Ovid) und in der Novartis-internen Datenbank Noogle durchgeführt. Dabei wurde Literatur mit geographischem Bezug auf Europa ab dem Veröffentlichungsjahr 2005 berücksichtigt. Folgende Suchstrategien wurden verwendet:

MEDLINE, EMBASE, Biosis, International Pharmaceutical Abstracts

((myelofibros* or osteomyelofibros* or myelo-fibros* or myelosclero* or (myeloid* adj2 metaplasi*) or (bone adj2 marrow* adj2 fibros*)).ti,ab. or (exp *myelofibrosis/ or exp *myeloid metaplasia/ or exp *Primary Myelofibrosis/)) and (exp *Stem Cell Transplantation/ or ((stem-cell* and transplant*) or (stem* and cell* and transplant*) or (allogen* and transplant*) or (hematopoiet* and transplant*)).ti,ab.)

limit to year: 2005-2014

limit to human

Novartis-interne Datenbank Noogle

(myelofibros* or osteomyelofibros* or myelo-fibros* or myelosclero* or (myeloid* and metaplasi*) or (bone and marrow* and fibros*)) and ((stem-cell* and transplant*) or (stem* and cell* and transplant*) or (allogen* and transplant*) or (hematopiet* and transplant*))

Da die oben beschriebene Literatursuche nicht zum Auffinden relevanter Veröffentlichungen führte, wurden zur Abschätzung der Zahl der Myelofibrose-Patienten, welche für eine Stammzelltransplantation in Frage kommen, Daten aus der Novartis Marktforschung (153) herangezogen.

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 3.3.7 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.

- (78) Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Jakavi. 2013 Nov.
- (79) DGHO Onkopedia Leitlinien. Primäre Myelofibrose (PMF). Verfügbar unter: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/primaere-myelofibrose-pmf>. 2010 Mar.
- (80) Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014. www.dimdi.de.
- (81) Gesundheitsberichterstattung Bund: Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht; <http://www.gbe-bund.de>. Zugriff am 03.04.2014.
- (82) Pschyrembel Klinisches Wörterbuch, 263. Auflage 2012, S. 1092.
- (83) Mesa RA. How I treat symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis. *Blood* 2009 May 28;113(22):5394-400.
- (84) Arana-Yi C, Quintas-Cardama A, Giles F, Thomas D, Carrasco-Yalan A, Cortes J, et al. Advances in the therapy of chronic idiopathic myelofibrosis. *Oncologist* 2006 Sep;11(8):929-43.
- (85) Mazur G, Wrobel T, Kuliszkiwicz-Janus M, Podolak-Dawidziak M, Potoczek S, Nosol J, et al. Anagrelide in the treatment of thrombocytosis in patients with chronic myeloproliferative disorders. *Blood* 2003 Nov 16;102(11):342b.

- (86) Steurer M, Gastl G, Jedrzejczak WW, Pytlik R, Lin W, Schlogl E, et al. Anagrelide for thrombocytosis in myeloproliferative disorders: a prospective study to assess efficacy and adverse event profile. *Cancer* 2004 Nov 15;101(10):2239-46.
- (87) Yoon SY, Li CY, Mesa RA, Tefferi A. Bone marrow effects of anagrelide therapy in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 1999 Sep;106(3):682-8.
- (88) Ayyappan S, Janakiram M, Raghupathy R. Current and emerging therapies in primary myelofibrosis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2012 Sep;12(1):6-20.
- (89) Berrebi A, Feldberg E, Spivak I, Shvidel L. Mini-dose of thalidomide for treatment of primary myelofibrosis. Report of a case with complete reversal of bone marrow fibrosis and splenomegaly. *Haematologica* 2007 Feb;92(2):e15-e16.
- (90) Cervantes F. Modern management of myelofibrosis. *Br J Haematol* 2005 Mar;128(5):583-92.
- (91) Jabbour E, Thomas D, Kantarjian H, Zhou L, Pierce S, Cortes J, et al. Comparison of thalidomide and lenalidomide as therapy for myelofibrosis. *Blood* 2011 Jul 28;118(4):899-902.
- (92) Mesa RA, Li CY, Steensma DP, Pardanani A, Elliott MA, Kaufmann SH, et al. A Combination of Low Dose Thalidomide with Prednisone in Myelofibrosis with Myeloid Metaplasia. *Blood* 2002 Nov 16;100(11):Abstract No. 258.
- (93) Mesa RA, Steensma DP, Pardanani A, Li CY, Elliott M, Kaufmann SH, et al. A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2003 Apr 1;101(7):2534-41.
- (94) Mesa RA, Barosi G, Cervantes F, Reilly JT, Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: disease overview and non-transplant treatment options. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006;19(3):495-517.
- (95) Mesa RA, Yao X, Cripe LD, Li CY, Litzow M, Paietta E, et al. Lenalidomide and prednisone for myelofibrosis: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) phase 2 trial E4903. *Blood* 2010 Nov 25;116(22):4436-8.
- (96) Mesa RA. The evolving treatment paradigm in myelofibrosis. *Leuk Lymphoma* 2013 Feb;54(2):242-51.
- (97) Quintas-Cardama A, Kantarjian HM, Manshouri T, Thomas D, Cortes J, Ravandi F, et al. Lenalidomide plus prednisone results in durable clinical, histopathologic, and molecular responses in patients with myelofibrosis. *J Clin Oncol* 2009 Oct 1;27(28):4760-6.
- (98) Schlenk RF, Reiter A, Jost E, Hochhaus A, Grimminger W, Gattermann N, et al. Pomalidomide in Myelofibrosis with Cytopenia: First results of the MPNSG 01-09 study (ClinicalTrials.gov No. NCT00669578). *Jahrestagung der Deutschen,*

Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie; 2011 Sep.

- (99) Schlenk RF, Reiter A, Gattermann N, Hebart H, Jost E, Platzbecker U, et al. Pomalidomide in myelofibrosis with cytopenia: First results of the Mpnsg 01-09 study (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00949364). ASH Annual Meeting Abstracts; 2012 Dec.
- (100) Shastri A, Cortes JE, Jabbour EJ, Zhou L, Schroeder K, Kantarjian HM, et al. A phase II study of low-dose pomalidomide (0.5mg/day) and prednisone combination therapy in patients with myelofibrosis and significant anemia. ASH Annual Meeting Abstracts; 2012 Dec.
- (101) Tefferi A. The forgotten myeloproliferative disorder: myeloid metaplasia. *Oncologist* 2003;8(3):225-31.
- (102) Tefferi A, Verstovsek S, Barosi G, Passamonti F, Roboz GJ, Gisslinger H, et al. Pomalidomide is active in the treatment of anemia associated with myelofibrosis. *J Clin Oncol* 2009 Sep 20;27(27):4563-9.
- (103) Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2011 Dec;86(12):1017-26.
- (104) Tefferi A. How I treat myelofibrosis. *Blood* 2011 Mar 31;117(13):3494-504.
- (105) Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2013 Feb;88(2):141-50.
- (106) Tibes R, Bogenberger JM, Mesa RA. Recent developments in myelofibrosis. *Blood and Lymphatic Cancer: Targets and Therapy* 2012 Jun 30;2:125-36.
- (107) Viveiros C, Neves M, Ferreira C, Santos S, Matos S, Raposo J, et al. Lenalidomide: A valid therapeutic option in primary myelofibrosis (PMF). *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. European School of Oncology - Educational Cancer Convention Lugano; 2012 Apr.
- (108) Benetatos L, Chaidos A, Alymara V, Vassou A, Bourantas KL. Combined treatment with thalidomide, corticosteroids, and erythropoietin in patients with idiopathic myelofibrosis. *Eur J Haematol* 2005 Mar;74(3):273-4.
- (109) Colagrande M, Di IM, Coletti G, Peris K, Fargnoli MC, Moretti L, et al. Toxic epidermal necrolysis in a patient with primary myelofibrosis receiving thalidomide therapy. *Int J Hematol* 2009 Jan;89(1):76-9.
- (110) Matsukawa Y. Treatment of idiopathic myelofibrosis. *Ann Hematol* 2000 Nov;79(11):646-7.
- (111) Nakamura F, Andoh A, Minamiguchi H, Hodohara K, Fujiyama Y, Bamba T. A case of interstitial pneumonitis associated with natural alpha-interferon therapy for myelofibrosis. *Acta Haematol* 1997;97(4):222-4.

- (112) Ozsoylu S. Treatment of primary myelofibrosis. *Turkish Journal of Hematology* 2009;26(4):211.
- (113) Manoharan A, Pitney WR. Chemotherapy resolves symptoms and reverses marrow fibrosis in myelofibrosis. *Scand J Haematol* 1984 Nov;33(5):453-9.
- (114) Tefferi A, Cortes J, Verstovsek S, Mesa RA, Thomas D, Lasho TL, et al. Lenalidomide therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2006 Aug 15;108(4):1158-64.
- (115) Fontana V, Dudkiewicz P, Ahn ER, Horstman L, Ahn YS. Danazol therapy combined with intermittent application of chemotherapy induces lasting remission in myeloproliferative disorder (MPD): an alternative for the elderly with advanced MPD. *Hematology* 2011 Mar;16(2):90-4.
- (116) Dagorne A, Douet-Guilbert N, Quintin-Roue I, Guillermin G, Couturier MA, Berthou C, et al. Pegylated interferon alpha2a induces complete remission of acute myeloid leukemia in a postessential thrombocythemia myelofibrosis permitting allogenic stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2013 Mar;92(3):407-9.
- (117) Gowin K, Thapaliya P, Samuelson J, Harrison CN, Radia D, Andreasson B, et al. Pegylated interferon alpha - 2a in patients with myeloproliferative neoplasms (MPN): International experience in 115 cases. *ASH Annual Meeting Abstracts*; 2011 Dec.
- (118) Hebbali S, Akiki S, Bareford D. Resolution of post-polycythaemic myelofibrosis with a combination of thalidomide and interferon. *J Clin Pathol* 2012 Aug;65(8):762-3.
- (119) Ianotto JC, Boyer-Perrard F, Gyan E, Laribi K, Cony-Makhoul P, Demory JL, et al. Efficacy and safety of pegylated-interferon alpha-2a in myelofibrosis: a study by the FIM and GEM French cooperative groups. *Br J Haematol* 2013 Sep;162(6):783-91.
- (120) Silver RT, Vandris K, Goldman JJ. Recombinant interferon-alpha may retard progression of early primary myelofibrosis: a preliminary report. *Blood* 2011 Jun 16;117(24):6669-72.
- (121) Silver RT, Kiladjian JJ, Hasselbalch HC. Interferon and the treatment of polycythemia vera, essential thrombocythemia and myelofibrosis. *Expert Rev Hematol* 2013 Feb;6(1):49-58.
- (122) Silver RT, Lascu E, Feldman EJ, Ritchie E, Roboz GJ, De Sancho MT, et al. Recombinant interferon alpha (RIFN) may retard progression of early myelofibrosis by reducing splenomegaly and by decreasing marrow fibrosis. *ASH Annual Meeting Abstracts*; 2013 Dec.
- (123) Stauffer LT, Iversen KF, Hansen E, Mathiasen AB, Marcher C, Frederiksen M, et al. Long term molecular responses in a cohort of Danish patients with essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis treated with recombinant interferon alpha. *Leuk Res* 2013 Sep;37(9):1041-5.

- (124) Roche Pharma AG. Fachinformation Pegasys 90/135/180. 2013 Oct.
- (125) Colita A, Arion C, Lupu A, Puscariu T, Dobrea C, Closca M, et al. Favorable response to alpha-interferon in a pediatric patient with agnogenic myeloid metaplasia combined with fv leiden anomaly. *Haematologica* 2010 Jun;95:603-4.
- (126) Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Ruggeri M, et al. Incidence and risk factors for bleeding in 1104 patients with essential thrombocythemia or prefibrotic myelofibrosis diagnosed according to the 2008 WHO criteria. *Leukemia* 2012 Apr;26(4):716-9.
- (127) Schlenk RF, Stegelmann F, Reiter A, Jost E, Gattermann N, Hebart H, et al. Pomalidomide in MPN-associated myelofibrosis with cytopenia: Results of the MPNSG 01-09 study. *ASH Annual Meeting Abstracts*; 2013 Dec.
- (128) Cersosimo RJ, Carter RT, Matthews SJ, Coderre M, Karp DD. Acute cerebellar syndrome, conjunctivitis, and hearing loss associated with low-dose cytarabine administration. *Drug Intell Clin Pharm* 1987 Oct;21(10):798-803.
- (129) Machaczka M, Laurizohn C. Oral lesions in the course of myelofibrosis successfully treated using combination therapy with thalidomide, betamethasone, and cytarabine. *Pol Arch Med Wewn* 2013;123(4):189-90.
- (130) Camba L, Aldrighetti L, Ciceri F, Bernardi M, Markt S, Angeli E, et al. Locoregional intrasplenic chemotherapy for hypersplenism in myelofibrosis. *Br J Haematol* 2001 Sep;114(3):638-40.
- (131) Gozdzik J, Gil L, Hansz J. Refractory anaemia with blasts excess and myelofibrosis successfully treated with high-dose chemotherapy and transplantation of autologous peripheral blood hematopoietic stem cells - Case presentation. *Acta Haematol Pol* 2001;32(1):109-14.
- (132) Mascarenhas J, Navada S, Malone A, Rodriguez A, Najfeld V, Hoffman R. Therapeutic options for patients with myelofibrosis in blast phase. *Leuk Res* 2010 Sep;34(9):1246-9.
- (133) Mesa RA, Li CY, Ketterling RP, Schroeder GS, Knudson RA, Tefferi A. Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases. *Blood* 2005 Feb 1;105(3):973-7.
- (134) Stolzel F, Babatz J, Thiede C, Siegert G, Illmer T, Ehninger G, et al. Cyclic severe elevated procalcitonin serum levels in a patient with post polycythemic myelofibrosis carrying a V617F-JAK2 mutation. *Ann Hematol* 2008 Dec;87(12):1021-2.
- (135) Johannes Bürger Ysatisfabrik GmbH. Fachinformation Colchicum Dispert. 2008 Feb.
- (136) Online-Ausgabe der Lauertaxe. <http://www2.lauer-fischer.de/home/>. Stand: 04.04.2014. Die Ergebnisdateien der Abfrage sind in Modul 5 abgelegt.

- (137) Bristol-Myers Squibb. Fachinformation LITALIR. 2014 Feb.
- (138) Shire Pharmaceutical Contracts Ltd. Fachinformation Xagrid. 2013 Dec.
- (139) Merck. Fachinformation Decortin. 2013 Apr.
- (140) Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Urbason. 2013 Feb.
- (141) Merck. Fachinformation Decortin H. 2013 May.
- (142) JANSSEN-CILAG GmbH. Fachinformation ERYPO FS. 2012 Aug.
- (143) Celgene Europe Limited. Fachinformation Thalidomide Celgene. 2013 Jul.
- (144) Celgene Europe Limited. Fachinformation REVLIMID. 2013 Nov.
- (145) Aspen Pharma Trading Limited. Fachinformation Puri-Nethol. 2012 Apr.
- (146) Aspen Pharma Trading Limited. Fachinformation Thioguanin-Aspen. 2013 Dec.
- (147) Roche Pharma AG. Fachinformation Roferon-A. 2013 Jul.
- (148) Aspen Pharma Trading Limited. Fachinformation Alkeran. 2013 Sep.
- (149) Bayer Vital GmbH. Fachinformation Aspirin. 2011 Aug.
- (150) Cell pharm GmbH. Fachinformation ARA-cell Injektion. 2014 Jan.
- (151) Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen, Kassenärztliche Bundesvereinigung Berlin, Stand 2/2014, erstellt am 02.04.2014 (V. 7.1).
<http://applications.kbv.de/ebm/EBMGesamt.htm>. Zugriff am 03.04.2014.
- (152) Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2013-B-128 Ruxolitinib. 2014 Mar 30.
- (153) Marktforschungsstudie durchgeführt von der Fa. Psyma GmbH, 90607 Rückersdorf im Zeitraum 27.02.12 - 19.03.12: persönliche Interviews mit 50 Onkologen/Hämatologen in Deutschland (29 niedergelassene Ärzte und 21 Klinikärzte) in Deutschland.
- (154) Fa. Psyma GmbH, 90607 Rückersdorf: Marktforschungsstudie im Auftrag von Novartis im Zeitraum Juli 2012 – Dezember 2013; persönliche/telefonische Interviews/Online-Befragung von 73 Onkologen/Hämatologen in Deutschland.
- (155) Novartis Pharma GmbH. CINC424A2352: A randomized study of the JAK inhibitor INC424 tablets compared to best available therapy in subjects with primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia veramyelofibrosis (PPV-MF) or post-essential thrombocythemia-myelofibrosis (PET-MF). Clinical Study Report (Primary Analysis). 2011 Oct 17.

- (156) Novartis Pharma GmbH. Literaturrecherche zu Dosierungen/Behandlungsmodi von BAT-Einzeltherapien: Liste der ein- bzw. ausgeschlossenen Fundstellen. 2014.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis von Jakavi® beträgt 15 mg zweimal täglich bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl zwischen 100.000/mm³ und 200.000/mm³ und zweimal täglich 20 mg bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl > 200.000/mm³. Es liegen begrenzte Informationen zur Empfehlung einer Anfangsdosis bei Patienten vor, deren Thrombozytenzahl zwischen 50.000/mm³ und < 100.000/mm³ liegt. Die empfohlene maximale Anfangsdosis beträgt bei diesen Patienten 5 mg zweimal täglich. Die Dosisanpassung sollte bei den Patienten mit Vorsicht erfolgen.

Dosisanpassungen sollten nach Sicherheit und Wirksamkeit erfolgen. Bei einer Thrombozytenzahl von weniger als 50.000/mm³ oder einer absoluten Neutrophilenzahl von weniger als 500/mm³ sollte die Behandlung unterbrochen werden. Nach Anstieg der Thrombozyten- und Neutrophilenzahl über diese Werte kann die Dosierung mit 5 mg zweimal täglich fortgesetzt und unter sorgfältiger Überwachung des Blutbildes, einschließlich eines Differentialblutbildes der weißen Blutkörperchen, schrittweise erhöht werden.

Die Anfangsdosis sollte innerhalb der ersten vier Behandlungswochen nicht erhöht werden und danach höchstens in 2-wöchigen Intervallen. Die maximale Dosis von Jakavi beträgt 25 mg zweimal täglich.

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

Besondere Patientenpopulationen

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

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

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

Beenden der Behandlung

Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, solange der Nutzen das Risiko überwiegt. Dennoch sollte die Behandlung nach 6 Monaten beendet werden, falls es zu keiner Reduktion der Milzgröße oder Verbesserung der Symptome seit dem Beginn der Therapie gekommen ist. Für Patienten, die eine gewisse Verbesserung der klinischen Symptomatik zeigen, wird empfohlen, die Therapie mit Ruxolitinib zu beenden, wenn sie eine Vergrößerung der Milzlänge von 40% im Vergleich zur Ausgangsgröße (entspricht ungefähr einer 25%igen Zunahme des

Milzvolumens) erleiden und nicht länger eine spürbare Verbesserung der krankheitsbedingten Symptome festzustellen ist.

Schwangerschaft und Kontrazeption bei Frauen

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

Überdosierung

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Patienten sollten hinsichtlich des Risikos der Entwicklung schwerwiegender bakterieller, mykobakterieller, fungaler und viraler Infektionen untersucht werden. Bei Patienten, die Jakavi® wegen einer Myelofibrose erhielten, wurde über Tuberkulose berichtet. Vor Behandlungsbeginn sollten die Patienten entsprechend der lokalen Empfehlungen auf eine

aktive oder inaktive („latente“) Tuberkulose untersucht werden. Dies kann gegebenenfalls die Anamnese, mögliche frühere Kontakte mit einer Tuberkulose und/oder geeignete Untersuchungen wie Röntgenaufnahmen der Lunge, Tuberkulin-Test und/oder einen Interferon-Gamma-Release-Assay beinhalten. Verordner werden auf das Risiko falsch-negativer Ergebnisse von Tuberkulin-Hauttests, vor allem bei schwerkranken Patienten oder bei Patienten mit beeinträchtigtem Immunsystem, hingewiesen. Mit einer Jakavi[®]-Therapie sollte erst nach dem Abklingen aktiver schwerwiegender Infektionen begonnen werden. Ärzte sollten Patienten, die Jakavi[®] erhalten, sorgfältig auf Anzeichen oder Symptome von Infektionen beobachten und unverzüglich entsprechende Behandlungsmaßnahmen einleiten. Ärzte sollten Patienten über frühe Anzeichen und Symptome einer Herpes-zoster-Infektion aufklären und ihnen anraten, sich umgehend behandeln zu lassen.

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) wurde bei der Behandlung der Myelofibrose mit Jakavi[®] berichtet. Ärzte sollten besonders auf Symptome achten, die auf eine PML hinweisen, welche Patienten nicht wahrnehmen könnten (z. B. kognitive, neurologische oder psychiatrische Symptome oder Anzeichen). Patienten sollten auf jegliche dieser neuen oder sich verschlechternden Symptome oder Anzeichen überwacht werden und falls solche Symptome/Anzeichen auftreten, sollte eine Überweisung an einen Neurologen und geeignete diagnostische Maßnahmen für PML in Erwägung gezogen werden. Sollte der Verdacht einer PML bestehen, muss die weitere Einnahme von Jakavi[®] unterbrochen werden, bis eine PML ausgeschlossen wurde.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte die Anfangsdosis von Jakavi[®] verringert werden. Bei Dialyse-Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium sollte die Anfangsdosis von der Thrombozytenzahl abhängig gemacht werden. Folgende Dosen (Einmalgabe oder Gabe von zwei Dosen mit jeweils 10 mg im Abstand von 12 Stunden) sollten an den Dialysetagen nach jeder Dialysesitzung gegeben werden. Weitere Dosisanpassungen sollten unter sorgfältiger Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit erfolgen. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung sollte die Anfangsdosis von Jakavi[®] um etwa 50% verringert werden. Weitere Dosisanpassungen sollten unter sorgfältiger Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels erfolgen.

Wechselwirkungen

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

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

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

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

Die Informationen wurden der Fachinformation von Jakavi[®] entnommen (157).

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (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.

Jakavi® ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (158).

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

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

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

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren ein für das zu bewertenden 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.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) 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).

Ein aktualisierter RMP wird jedes Jahr bis zur Verlängerung vorgelegt.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Nachfolgende Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit aus der Extensionsphase der klinischen Prüfungen INCB 18424-351 (COMFORT-I) und INC424A2352 (COMFORT-II) einschließlich der Daten zu den zeitbezogenen Endpunkten (Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und leukämiefreies Überleben) sollen jährlich zur Verfügung gestellt werden.	Jährlich, zeitgleich mit dem Jahrestag des <i>European Birth Date</i> (29.02.2008).

Die Informationen wurden dem European Public Assessment Reports (EPAR) für Jakavi® entnommen (158).

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

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

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.

Folgende Maßnahmen zur Risikominimierung wurden im EU Safety Risk Management Plan (RMP) und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht (Tabelle 3-14) (158;159).

Tabelle 3-14: Übersicht über Maßnahmen für alle Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanz-Maßnahmen	Maßnahmen zur Risikominimierung
Identifizierte Risiken		
Myelosuppression	Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR. Zusätzliche Maßnahmen: CINC424AIC01T Sicherheit und Verträglichkeit werden in einer nicht-interventionellen	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung): Anweisungen zur Überwachung der Laborwerte, zu Startdosis und Dosisanpassungen. Abschnitt 4.4:

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanz-Maßnahmen	Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>„Ruxolitinib bei Myelofibrose“ Langzeitsicherheitsstudie untersucht.</p> <p>CINC424A2201</p> <p>Studie zur Untersuchung der Sicherheit von Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten mit einer Ausgangsthrombozytenzahl von weniger als 100.000/mm³</p> <p>Extensionsphase der Studie INCB 18424-351</p> <p>Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten</p> <p>Extensionsphase der Studie CINC424A2352</p> <p>Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei Myelofibrose-Patienten</p>	<p>Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen zur Überwachung der Laborwerte, zur Dosisreduktion und zum Abbruch der Therapie, sowie Beschreibung der Risikofaktoren und der Art des Risikos.</p> <p>Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen): Die Nebenwirkungen Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie werden als sehr häufig aufgeführt und beschrieben.</p> <p>Abschnitt 4.9 (Überdosierung): Beschreibung der Art des Risikos und Beschreibung unterstützender Therapien.</p>
<p>Infektionen (einschließlich Harnwegsinfekt und Herpes Zoster, ohne Tuberkulose)</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen:</p> <p>CINC424AIC01T</p> <p>Sicherheit und Verträglichkeit werden in einer nicht-interventionellen „Ruxolitinib bei Myelofibrose“ Langzeitsicherheitsstudie untersucht.</p> <p>CINC424A2201</p> <p>Studie zur Untersuchung der Sicherheit von Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten mit einer Ausgangsthrombozytenzahl von weniger als 100.000/mm³</p> <p>Extensionsphase der Studie INCB 18424-351</p> <p>Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten</p> <p>Extensionsphase der Studie CINC424A2352</p> <p>Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei Myelofibrose-Patienten</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)</p> <p>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): Vorsichtsmaßnahmen zur Überwachung und zur Therapie, sowie Beschreibung der Risikofaktoren und der Natur des Risikos.</p> <p>Abschnitt 4.8: Die Nebenwirkungen Harnwegsinfekt (sehr häufig) und Herpes zoster (häufig) werden beschrieben.</p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanz-Maßnahmen	Maßnahmen zur Risikominimierung
<p>Tuberkulose</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen: CINC424AIC01T Sicherheit und Verträglichkeit werden in einer nicht-interventionellen „Ruxolitinib bei Myelofibrose“ Langzeitsicherheitsstudie untersucht.</p> <p>CINC424A2201 Studie zur Untersuchung der Sicherheit von Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten mit einer Ausgangsthrombozytenzahl von weniger als 100.000/mm³</p> <p>Extensionsphase der Studie INCB 18424-351 Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten</p> <p>Extensionsphase der Studie CINC424A2352 Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei Myelofibrose-Patienten</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): Vorsichtsmaßnahmen zur Überwachung und zur Therapie, sowie Beschreibung der Risikofaktoren und der Natur des Risikos.</p> <p>Abschnitt 4.8: Die Nebenwirkung Tuberkulose (gelegentlich) wird beschrieben.</p> <p><i>Aktualisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) hinsichtlich der Tuberkulose im November 2013.</i></p>
<p>Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen: CINC424A2201 Studie zur Untersuchung der Sicherheit von Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten mit einer Ausgangsthrombozytenzahl von weniger als 100.000/mm³</p> <p>Extensionsphase der Studie INCB 18424-351 Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten</p> <p>Extensionsphase der Studie CINC424A2352 Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung): Anweisungen zur Überwachung der Laborwerte, zu Startdosis und Dosisanpassungen.</p> <p>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): Anweisungen zur Überwachung der Laborwerte und zu Dosisanpassungen.</p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanz-Maßnahmen	Maßnahmen zur Risikominimierung
	besten verfügbaren Therapie bei Myelofibrose-Patienten	
Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Niereninsuffizienz oder dialysepflichtigem Nierenversagen im Endstadium	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen: CINC424A2201 Studie zur Untersuchung der Sicherheit von Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten mit einer Ausgangsthrombozytenzahl von weniger als 100.000/mm³</p> <p>Extensionsphase der Studie INCB 18424-351 Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten</p> <p>Extensionsphase der Studie CINC424A2352 Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei Myelofibrose-Patienten</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)</p> <p>Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung): Anweisungen zur Überwachung der Laborwerte, zu Startdosis und Dosisanpassungen.</p> <p>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): Anweisungen zur Überwachung der Laborwerte und zu Dosisanpassungen.</p>
Erhöhungen der Transaminasen	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen: CINC424A2201</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)</p> <p>Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen): Die Nebenwirkung „Alaninaminotransferase erhöht“</p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanz-Maßnahmen	Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Studie zur Untersuchung der Sicherheit von Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten mit einer Ausgangsthrombozytenzahl von weniger als 100.000/mm³</p> <p>Extensionsphase der Studie INCB 18424-351</p> <p>Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten</p> <p>Extensionsphase der Studie CINC424A2352</p> <p>Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei Myelofibrose-Patienten</p>	<p>ist als sehr häufig aufgeführt.</p>
Blutungen (Hämorrhagien)	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen:</p> <p>CINC424AIC01T</p> <p>Sicherheit und Verträglichkeit werden in einer nicht-interventionellen „Ruxolitinib bei Myelofibrose“ Langzeitsicherheitsstudie untersucht.</p> <p>CINC424A2201</p> <p>Studie zur Untersuchung der Sicherheit von Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten mit einer Ausgangsthrombozytenzahl von weniger als 100.000/mm³</p> <p>Extensionsphase der Studie INCB 18424-351</p> <p>Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten</p> <p>Extensionsphase der Studie CINC424A2352</p> <p>Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei Myelofibrose-Patienten</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen):</p> <p>Die Nebenwirkungen Blutungsergebnisse, Prellungen, intrakranielle Blutung, gastrointestinale Blutung und andere Blutungsergebnisse werden aufgeführt und mit den entsprechenden Häufigkeiten beschrieben.</p>
Überexposition bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4 Inhibitoren oder Fluconazol	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung):</p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanz-Maßnahmen	Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Zusätzliche Maßnahmen: CINC424A2201</p> <p>Studie zur Untersuchung der Sicherheit von Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten mit einer Ausgangsthrombozytenzahl von weniger als 100.000/mm³</p> <p>Extensionsphase der Studie INCB 18424-351</p> <p>Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten</p> <p>Extensionsphase der Studie CINC424A2352</p> <p>Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei Myelofibrose-Patienten</p>	<p>Startdosis und häufige Überwachung der hämatologischen Parameter.</p> <p>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung):</p> <p>Anweisungen zur Überwachung der Laborwerte, zu Startdosis und Dosisanpassungen.</p> <p>Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen):</p> <p>Wechselwirkungen, die zu Dosisverminderungen führen.</p>
<p>Anwendung mit CYP3A4 Induktoren wie Rifampicin</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen: CINC424A2201</p> <p>Studie zur Untersuchung der Sicherheit von Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten mit einer Ausgangsthrombozytenzahl von weniger als 100.000/mm³</p> <p>Extensionsphase der Studie INCB 18424-351</p> <p>Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten</p> <p>Extensionsphase der Studie CINC424A2352</p> <p>Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei Myelofibrose-Patienten</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)</p> <p>Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen):</p> <p>Informationen zu Wechselwirkungen und Anweisungen zur Überwachung der Laborwerte und zu Dosismodifikationen.</p>
<p>Mögliche Risiken</p>		
<p>Progressive multifokale Leukenzephalopathie</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen: CINC424AIC01T</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)</p> <p>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung):</p> <p>Warnungen und Vorsichtsmaß-</p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanz-Maßnahmen	Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Sicherheit und Verträglichkeit werden in einer nicht-interventionellen „Ruxolitinib bei Myelofibrose“ Langzeitsicherheitsstudie untersucht.</p> <p>CINC424A2201</p> <p>Studie zur Untersuchung der Sicherheit von Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten mit einer Ausgangsthrombozytenzahl von weniger als 100.000/mm³</p> <p>Extensionsphase der Studie INCB 18424-351</p> <p>Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten</p> <p>Extensionsphase der Studie CINC424A2352</p> <p>Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei Myelofibrose-Patienten</p>	<p>nahmen zur Überwachung und Diagnose und zur Unterbrechung der Therapie.</p> <p><i>Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) wurde hinsichtlich der Progressiven multifokalen Leukenzephalopathie im Juli 2013 aktualisiert.</i></p>
<p>Unerwünschte Ereignisse nach Absetzen von Ruxolitinib (mit Rückkehr der Myelofibrose Symptomatik)</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen:</p> <p>CINC424AIC01T</p> <p>Sicherheit und Verträglichkeit werden in einer nicht-interventionellen „Ruxolitinib bei Myelofibrose“ Langzeitsicherheitsstudie untersucht.</p> <p>CINC424A2201</p> <p>Studie zur Untersuchung der Sicherheit von Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten mit einer Ausgangsthrombozytenzahl von weniger als 100.000/mm³</p> <p>Extensionsphase der Studie INCB 18424-351</p> <p>Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten</p> <p>Extensionsphase der Studie CINC424A2352</p> <p>Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)</p> <p>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung):</p> <p>Entzugserscheinungen</p> <p>Graduelles Ausschleichen der Ruxolitinib Dosis sollte in Betracht gezogen werden.</p> <p>Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen):</p> <p>Das Wiederauftreten der Myelofibrose Symptome wird beschrieben.</p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanz-Maßnahmen	Maßnahmen zur Risikominimierung
	Myelofibrose-Patienten	
Erhöhter systolischer Blutdruck	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen: Extensionsphase der Studie INCB 18424-351 Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten</p> <p>Extensionsphase der Studie CINC424A2352 Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei Myelofibrose-Patienten</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen): Die Nebenwirkung „erhöhter systolischer Blutdruck“ wird beschrieben.</p>
Entwicklungstoxizitäten	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen: CINC424AIC01T Zusätzliche Daten zum Ausgang von Schwangerschaften werden in der nicht-interventionellen „Ruxolitinib bei Myelofibrose“ Langzeitsicherheitsstudie gesammelt.</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.1 (Anwendungsgebiete) Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) Abschnitt 4.3 (Gegenanzeigen): Schwangerschaft und Stillzeit. Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit): Es liegen keine Daten zur Anwendung von Ruxolitinib bei schwangeren Frauen vor.</p>
Pharmakodynamische Wechselwirkungen zwischen Ruxolitinib und hämatopoetischen Wachstumsfaktoren oder in Kombination mit zytoreduktiven Therapien	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen: CINC424AIC01T Sicherheit und Verträglichkeit werden in einer nicht-interventionellen „Ruxolitinib bei Myelofibrose“ Langzeitsicherheitsstudie untersucht.</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen): Die gleichzeitige Anwendung von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und Jakavi® wurde nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von zytoreduktiven Therapien und Jakavi® wurde nicht untersucht.</p>
Anwendung mit oral verabreichten CYP3A4	Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanz-Maßnahmen	Maßnahmen zur Risikominimierung
Substraten	Analyse in PSUR/DSUR. Zusätzliche Maßnahmen: CINC424A2103 Interaktionsstudie mit Midazolam	Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen)
Fehlende Informationen		
Sicherheit bei Myelofibrose-Patienten mit einer Ausgangsthrombozytenzahl unter 100.000/mm³	Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR. Zusätzliche Maßnahmen: CINC424A2201 Studie zur Untersuchung der Sicherheit von Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten mit einer Ausgangsthrombozytenzahl von weniger als 100.000/mm ³	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung): Anweisungen zur Überwachung der Laborwerte, zu Startdosis und Dosisanpassungen. Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): Die Behandlung sollte bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl von weniger als 50.000/mm ³ abgesetzt werden.
Sicherheit bei Myelofibrose-Patienten mit einer Neutrophilenzahl von weniger als 500/µl	Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung): Anweisungen zur Überwachung der Laborwerte, zu Startdosis und Dosisanpassungen. Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): Die Behandlung sollte bei Patienten mit einer Neutrophilenzahl von weniger als 500/mm ³ abgesetzt werden.
Sicherheit bei nicht-Kaukasiern	Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.	Die derzeit vorliegenden Daten ergeben keine Notwendigkeit für zusätzliche risikominimierende Maßnahmen.
Sicherheit bei pädiatrischen Patienten	Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR. Zusätzliche Maßnahmen: Ruxolitinib Anwendungsstudie wird Informationen über das mögliche Ausmaß der off-label Anwendung bei Erwachsenen und Kindern liefern.	Im Hinblick auf den Wirkungsmechanismus von Ruxolitinib ist es möglich, dass es off-label bei Kindern angewendet wird. Verordnern wird durch die derzeitige Kennzeichnung von der Verschreibung bei Kindern abgeraten: Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) Abschnitt 4.3 (Gegenanzeigen)

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanz-Maßnahmen	Maßnahmen zur Risikominimierung
		Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit)
Risiken bei Gebrauch außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets	Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR. Zusätzliche Maßnahmen: Ruxolitinib Anwendungsstudie wird Informationen über das mögliche Ausmaß der off-label Anwendung bei Erwachsenen und Kindern liefern.	Verordnern wird durch die derzeitige Kennzeichnung von der Verschreibung außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets abgeraten: Abschnitt 4.1 (Anwendungsgebiete)
Langzeitsicherheitsdaten, einschließlich sekundärer Malignitäten	Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR. Zusätzliche Maßnahmen: CINC424AIC01T Langzeitsicherheit und -verträglichkeit werden in einer nicht-interventionellen „Ruxolitinib bei Myelofibrose“ Langzeitsicherheitsstudie untersucht. Extensionsphase der Studie INCB 18424-351 Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten Extensionsphase der Studie CINC424A2352 Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei Myelofibrose-Patienten	Das Sicherheitsprofil von Ruxolitinib ist in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beschrieben. Die derzeit vorliegenden Daten ergeben keine Notwendigkeit für zusätzliche risikominimierende Maßnahmen.
Sicherheit bei Patienten mit Erkrankungen, deren Schweregrad von dem in klinischen Studien untersuchten abweicht	Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.1 (Anwendungsgebiete)
Sicherheit bei älteren Patienten über 75 Jahren	Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR. Zusätzliche Maßnahmen: CINC424AIC01T Nicht-interventionelle „Ruxolitinib bei Myelofibrose“ Langzeitsicherheitsstudie	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung): Informationen zur Dosierung bei älteren Patienten sind angeführt. Die derzeit vorliegenden Daten ergeben keine Notwendigkeit für zusätzliche risikominimierende

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanz-Maßnahmen	Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Extensionsphase der Studie INCB 18424-351 Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten</p> <p>Extensionsphase der Studie CINC424A2352 Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei Myelofibrose-Patienten</p>	Maßnahmen.
Sicherheit in Sub-Populationen mit genetischen Polymorphismen	Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.	Die derzeit vorliegenden Daten ergeben keine Notwendigkeit für zusätzliche risikominimierende Maßnahmen.
Effekt auf Knochenmarkfibrose	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen: CINC424AIC01T Nicht-interventionelle „Ruxolitinib bei Myelofibrose“ Langzeitsicherheitsstudie</p> <p>Extensionsphase der Studie INCB 18424-351 Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Ruxolitinib bei Myelofibrose-Patienten</p> <p>Extensionsphase der Studie CINC424A2352 Randomisierte Studie zum Vergleich von Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Therapie bei Myelofibrose-Patienten</p>	Die derzeit vorliegenden Daten ergeben keine Notwendigkeit für zusätzliche risikominimierende Maßnahmen.
Wechselwirkungen mit oralen Kontrazeptiva	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen einschließlich kumulativer Analyse in PSUR/DSUR.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen: CINC424A2102 Arzneimittelinteraktionsstudie mit oralen Kontrazeptiva</p>	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen)
Abkürzungen: DSUR, Development Safety Update Report; PSUR, Periodic Safety Update Report; SmPC, Summary of Product Characteristics		

Die Fachinformation und die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) wurden zuletzt im November 2013 aktualisiert und enthalten alle in der Tabelle aufgeführten Maßnahmen.

Die Studien CINC424AIC01T, CINC424A2201, INCB 18424-351 und CINC424A2352 laufen derzeit noch. Die beiden Studien CINC424A2102 und CINC424A2103 sind bereits abgeschlossen.

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

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

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

Therapiedauer

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

Dosisanpassungen

Dosisanpassungen sollten nach Sicherheit und Wirksamkeit erfolgen. Bei einer Thrombozytenzahl von weniger als $50.000/\text{mm}^3$ oder einer absoluten Neutrophilenzahl von weniger als $500/\text{mm}^3$ sollte die Behandlung unterbrochen werden. Nach Anstieg der Thrombozyten- und Neutrophilenzahl über diese Werte kann die Dosierung mit 5 mg zweimal täglich fortgesetzt und unter sorgfältiger Überwachung des Blutbildes, einschließlich eines Differentialblutbildes der weißen Blutkörperchen, schrittweise erhöht werden.

Wenn die Thrombozytenzahl unter $100.000/\text{mm}^3$ fällt, sollte eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden, um eine Unterbrechung der Dosierung aufgrund einer Thrombozytopenie zu vermeiden.

Bei unzureichender Wirksamkeit und ausreichender Thrombozyten- und Neutrophilenzahlen kann die Dosis um maximal 5 mg zweimal täglich erhöht werden.

Die Anfangsdosis sollte innerhalb der ersten vier Behandlungswochen nicht erhöht werden und danach höchstens in 2-wöchigen Intervallen.

Die maximale Dosis von Jakavi[®] beträgt 25 mg zweimal täglich.

Die Angaben wurden der Fachinformation von Jakavi entnommen (157).

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

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

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.

Für den Abschnitt 3.4 wurden als Quellen die Fachinformation (157), der European Public Assessment Report (EPAR) (158) und der „EU Safety Risk Management Plan“ (RMP) (159) herangezogen.

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.

(157) Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Jakavi. 2013 Nov.

(158) European Medicines Agency. European Public Assessment Report Jakavi. Procedure No.: EMEA/H/C/002464. 2012 Oct 4.

(159) EU Safety Risk Management Plan (RMP) Jakavi. 2013 Apr 16.