

Dokumentvorlage, Version vom
04.04.2024

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fedratinib (Inrebic®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 3 A

Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patient:innen mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die mit Ruxolitinib behandelt wurden

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

Stand: 24.02.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	34
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	41
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	54
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	54
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	56
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	70
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	70
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	72
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	73
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	77
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	78
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	80
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	80
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	82
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	82
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	94
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	94
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	95
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	101
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	102
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	102
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	102
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	105

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	105
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	107

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: WHO-Diagnosekriterien der präfibrotischen PMF.....	21
Tabelle 3-2: WHO-Diagnosekriterien der fibrotischen PMF.....	21
Tabelle 3-3: IWG-MRT-Diagnosekriterien der Post-PV-MF.....	22
Tabelle 3-4: IWG-MRT-Diagnosekriterien der Post-ET-MF.....	22
Tabelle 3-5: Angaben zur Inzidenz der Myelofibrose.....	35
Tabelle 3-6: Angaben zur Prävalenz der Myelofibrose.....	38
Tabelle 3-7: Geschlechterverteilung und medianes Erkrankungsalter für Myelofibrose.....	40
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation.....	42
Tabelle 3-9: Anteil Patient:innen mit Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$	46
Tabelle 3-10: Studiendaten zu MF-Patient:innen, die eine Behandlung mit Ruxolitinib abgebrochen haben und noch am Leben sind.....	50
Tabelle 3-11: Berechnung der Zielpopulation von Fedratinib.....	52
Tabelle 3-12: Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz der Myelofibrose und der Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation für die Jahre 2025 bis 2030.....	53
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	54
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	71
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	72
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	73
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	75
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	76
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	76
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	77
Tabelle 3-21: Dosisreduktionen bei hämatologischen und nicht-hämatologischen behandlungsbedingten Toxizitäten sowie zum Management einer Wernicke- Enzephalopathie.....	84
Tabelle 3-22: Routinemaßnahmen zur Risikominimierung entsprechend dem RMP.....	95
Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	103

Tabelle 3-24: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet 107

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Konstitutive Aktivierung von JAK2 und Dysregulation des JAK-STAT-Signalweges durch JAK2-, MPL- oder CALR-Mutationen.....	17
Abbildung 3-2: Untersuchungen zur Diagnostik der Myelofibrose.....	23
Abbildung 3-3: Risikostratifizierung mittels DIPSS.....	24
Abbildung 3-4: Überlebensprognosen der DIPSS-Risikogruppen (Kaplan-Meier-Plot).....	24
Abbildung 3-5: Therapiestruktur von PMF, Post-ET-MF oder Post-PV-MF.....	27
Abbildung 3-6: Herleitung der Zielpopulation für Fedratinib	43

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HT	5-Hydroxytryptamin
ACVR1	Activin A-Rezeptor Typ 1
Ag	Antigen
ALT	Alaninaminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AST	Aspartataminotransferase
ASXL1	Additional Sex Combs-Like 1
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (Area Under the Concentration-time Curve)
AUCinf	Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt Null bis unendlich (Area Under the Concentration-time Curve From Time Zero to Infinity)
BAT	Best Available Therapy
BCR-ABL1	Fusionsgen aus BCR (Breakpoint Cluster Region) und ABL1 (Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1)
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BUN	Blut-Harnstoff-Stickstoff
CALR	Calreticulin
C-G	Cockcroft-Gault
CLcr	Kreatininclearance
C _{max}	Höchstkonzentration
CML	Chronische myeloische Leukämie
CT	Computertomografie
CYP	Cytochrom P450
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIPSS	Dynamic International Prognostic Scoring System
DNMT3A	Desoxyribonukleinsäure (Cytosin-5)-Methyltransferase 3 Alpha

Abkürzung	Bedeutung
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
EG	Europäische Gemeinschaft
ELN	European LeukemiaNet
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ER	Endoplasmatisches Retikulum
ERNEST	European Registry for Myeloproliferative Neoplasms: Towards a Better Understanding of Epidemiology, Survival and Treatment
ESMO	European Society for Medical Oncology
ET	Essentielle Thrombozythämie
EZH2	Enhancer of Zeste Homolog 2
FMO	Flavinhaltige Monooxygenase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIPSS	Genetically Inspired Prognostic Scoring System
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
HMRN	Haematological Malignancy Research Network
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IDH1/IDH2	Isocitrat-Dehydrogenase 1 bzw. 2
IMiD [®]	Immunmodulator
INR	International Normalized Ratio
Int	Intermediär
IPSS	International Prognostic Scoring System
IU	International Unit
IWG-MRT	International Working Group - Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment
JAK	Janus-assoziierte Kinase
JH	JAK-Homologie-Domäne (JAK Homology Domain)
L	Leucin
LE	Lungenembolie

Abkürzung	Bedeutung
LCM	Linker Rippenbogen (Left Costal Margin)
LDH	Lactatdehydrogenase
MACE	Schweres unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (Major Adverse Cardiovascular Event)
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorization Holder)
MATE	Multidrug and Toxin Extrusion
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MF	Myelofibrose
MFSAF	Myelofibrosis Symptom Assessment Form
MI	Myokardinfarkt
MIPSS	Mutation-enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-age Patients with Primary Myelofibrosis
MIPSSv2	MIPSS70+ Version 2.0
MPL	Myeloproliferatives-Leukämie-Virus-Onkogen
MPN	Myeloproliferative Neoplasien
MRT	Magnetresonanztomografie
MTSS	Myelofibrosis Transplant Scoring System
MYSEC-PM	Myelofibrosis Secondary to PV and ET Prognostic Model
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NMSC	Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Non-Melanoma Skin Cancer)
OATP	Organo-Anion-Transporter (Organic Anion Transporting Polypeptide)
OCT	Organischer Kationentransporter (Organic Cation Transporter)
P	Phosphat
PBPK	Physiologiebasierte Pharmakokinetik
P-gp	P-Glykoprotein
PMF	Primäre Myelofibrose
Post-ET-MF	Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose
Post-PV-MF	Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
PV	Polycythaemia Vera
PZN	Pharmazentralnummer

Abkürzung	Bedeutung
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RMP	Risikomanagement-Plan
SAL	Studienallianz Leukämie
SF3B1	Spleißfaktor 3b, Untereinheit 1
SGB	Sozialgesetzbuch
SRSF2	Serin-und-Arginin-reicher Spleißfaktor 2
STAT	Signaltransduktor und Aktivator der Transkription
TET2	Ten-eleven Translocation 2
TNF	Tumornekrosefaktor
TPO-R	Thrombopoetin-Rezeptor
TSS	Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score)
TVT	Tiefe Venenthrombose
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)
V	Valin
VerfO	Verfahrensordnung
VTE	Venöses thromboembolisches Ereignis
VWF	Von-Willebrand-Faktor
W	Tryptophan
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
γ -GT	Gamma-Glutamyltransferase

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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 Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Fedratinib ist zugelassen für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patient:innen mit primärer Myelofibrose (PMF), Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose (Post-PV-MF) oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose (Post-ET-MF), die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden (BMS 2024).

Für das vorliegende Nutzendossier sind ausschließlich diejenigen Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die bereits mit Ruxolitinib behandelt wurden, bewertungsrelevant.

Fedratinib ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rats anerkannt (EMA 2021). Damit gilt für Fedratinib als Orphan Drug gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V und der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt (G-BA 2025). Eine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) ist daher nicht zu benennen.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Fedratinib ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rats anerkannt (EMA 2021). Damit gilt für Fedratinib als Orphan Drug der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Eine zVT ist daher nicht zu benennen.

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

- 28.08.2019, Vorgangsnummer: 2019-B-148 (G-BA 2019)
- 26.11.2020, Vorgangsnummer: 2020-B-288 (G-BA 2020)

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. 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 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen in Abschnitt 3.1 stammen aus den Zulassungsunterlagen für Fedratinib und der VerfO des G-BA. Das Anwendungsgebiet von Fedratinib wurde der Fachinformation zu Fedratinib (Inrebic[®]) entnommen (BMS 2024; EMA 2021).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2024. *Inrebic® 100 mg Hartkapseln. Mai 2024 (Stand der Fachinformation)*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 15.01.2025.
2. European Medicines Agency (EMA) 2021. *European Public Assessment Report Inrebic*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inrebic-epar-public-assessment-report_en.pdf, abgerufen am: 15.01.2025.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Fedratinib: Beratungsanforderung 2019-B-148; 28.08.2019 2019-B-149*. Data on file.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Fedratinib: Beratungsanforderung 2020-B-288; 26.11.2020 2020-B-288*. Data on file.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. September 2024, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 02.01.2025 B1, in Kraft getreten am 03. Januar 2025*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3689/VerfO_2024-09-19_iK_2025-01-03.pdf, abgerufen am: 21.01.2025.

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.

Fedratinib ist indiziert für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden (BMS 2024). Die für das vorliegende Nutzendossier bewertungsrelevante Zielpopulation umfasst ausschließlich

Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die bereits mit Ruxolitinib behandelt wurden.

Die Myelofibrose ist eine seltene, heterogene sowie maligne hämatologische, chronische Erkrankung, die innerhalb weniger Jahre tödlich verlaufen kann (Cervantes 2009; Tefferi 2012). Die meisten Patient:innen befinden sich in einer palliativen Situation (Griesshammer 2023). Das mediane Erkrankungsalter der Myelofibrose wird mit 61 bis 72 Jahren angegeben (siehe Tabelle 3-7) (Neuser 2023; Roaldsnes 2017; Vannucchi 2013). Die Myelofibrose gehört zu den myeloproliferativen Neoplasien (MPN) und kommt als PMF oder sekundär als Post-PV-MF oder Post-ET-MF vor (Griesshammer 2023; Stahl 2017; Tefferi 2023). Unterschiede in der Biologie von Post-PV-MF und Post-ET-MF im Vergleich zur PMF sind klinisch oft nicht evident, weshalb die Therapieempfehlungen für alle drei Formen der Myelofibrose gleich sind (Griesshammer 2023; Khan 2017; Sangle 2014).

Klinisch ist die Myelofibrose für einen signifikanten Anteil der Patient:innen mit einer großen krankheitsbedingten Symptomlast verbunden (Griesshammer 2023; Harrison 2017a; Petruk 2020). Hierzu zählen konstitutionelle Symptome (Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsverlust), Fatigue, abdominale Beschwerden (z. B. abdominale Schmerzen, frühzeitiges Sättigungs- und Völlegefühl, Appetitlosigkeit) sowie weitere Symptome wie Pruritus, Muskel- und Knochenschmerzen (Griesshammer 2023; Harrison 2017a; Mughal 2014; Tefferi 2016). Die hohe Symptomlast ist für die Patient:innen in der Regel mit einer stark eingeschränkten Lebensqualität im Alltag verbunden (Harrison 2017a; Petruk 2020). Neben den physischen Symptomen trägt auch die hohe psychische Belastung, die sich als Angst und Depression äußern kann, zur Verringerung der Lebensqualität bei (Petruk 2020). Die Symptome sollten daher systematisch erfasst werden, da sie alleine bereits eine Therapieindikation darstellen können (Griesshammer 2023; Marchetti 2017; McLornan 2020).

Zudem können durch krankheitsbedingte Komplikationen (wie z. B. thromboembolische Komplikationen, Infektionen) schwerwiegende klinische Probleme hervorgerufen werden (Crodel 2020; Griesshammer 2023; Hulcrantz 2015; Landtblom 2020). Bei 10 bis 20 % der Patient:innen erfolgt eine Transformation der Myelofibrose in eine sekundäre akute myeloische Leukämie (AML), die mit einer stark reduzierten Lebenserwartung assoziiert ist (Iurlo 2019). Die häufigsten Todesursachen der PMF stellen die Transformation in eine AML (20 %), kardiovaskuläre Erkrankungen (12 %) und Infektionen (10 %) dar (Griesshammer 2023).

Molekulare Pathogenese

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

Die JAK2-V617F-Mutation liegt bei ca. 60 % der PMF-Patient:innen vor (Griesshammer 2017; Griesshammer 2023; Kralovics 2005; Vainchenker 2017). Hierbei handelt es sich um eine Punktmutation, die die regulatorische JAK-Homologie-Domäne (JAK Homology Domain, JH) 2 so verändert, dass deren autoinhibitorische Funktion negativ beeinflusst wird, was in der konstitutiven Aktivierung von JAK2 resultiert. Diese konstitutive Aktivierung von JAK2 führt zur Zytokin-unabhängigen Aktivierung der verschiedenen Effektoren, wie z. B. der STAT-Proteine und damit insgesamt zur Dysregulation der JAK2-abhängigen Signalweiterleitung (Hubbard 2018).

MPL kodiert für den TPO-R, der für die Erhaltung von hämatopoetischen Stammzellen, die Bildung hämatopoetischer Vorläuferzellen und deren Differenzierung zu Megakaryozyten eine wichtige Rolle spielt (Plo 2017). Mutationen in MPL liegen bei ca. 5 bis 8 % der PMF-Patient:innen vor (Griesshammer 2023). Die durch die häufige MPL-Mutation W515L/K hervorgerufene Sequenzänderung befindet sich in einem Motiv, das für die Inhibition der spontanen Aktivierung des Rezeptors verantwortlich ist (Staerk 2006). In der Folge führt die W515L/K-Mutation zur Dimerisierung und Aktivierung des TPO-R sowie zur konstitutiven Aktivierung von JAK2 und weiteren Signalmolekülen (Pikman 2006).

CALR-Mutationen treten bei ca. 20 bis 25 % der Patient:innen auf (Griesshammer 2023). CALR ist unter anderem für die Qualitätskontrolle neu synthetisierter TPO-R-Proteine im endoplasmatischen Retikulum (ER) verantwortlich (Vainchenker 2017). Die häufigsten CALR-Mutationen CALRdel52 und CALRins5 resultieren in einer erhöhten Affinität von CALR an den TPO-R (Araki 2016; Cabagnols 2015). CALR bleibt in diesem Fall an den TPO-R gebunden und wird mit diesem an die Zelloberfläche transportiert (Vainchenker 2017). Diese Interaktion führt zur konstitutiven Aktivierung des TPO-R und damit einhergehend des JAK-STAT-Signalweges (Araki 2016; Chachoua 2016; Marty 2016).

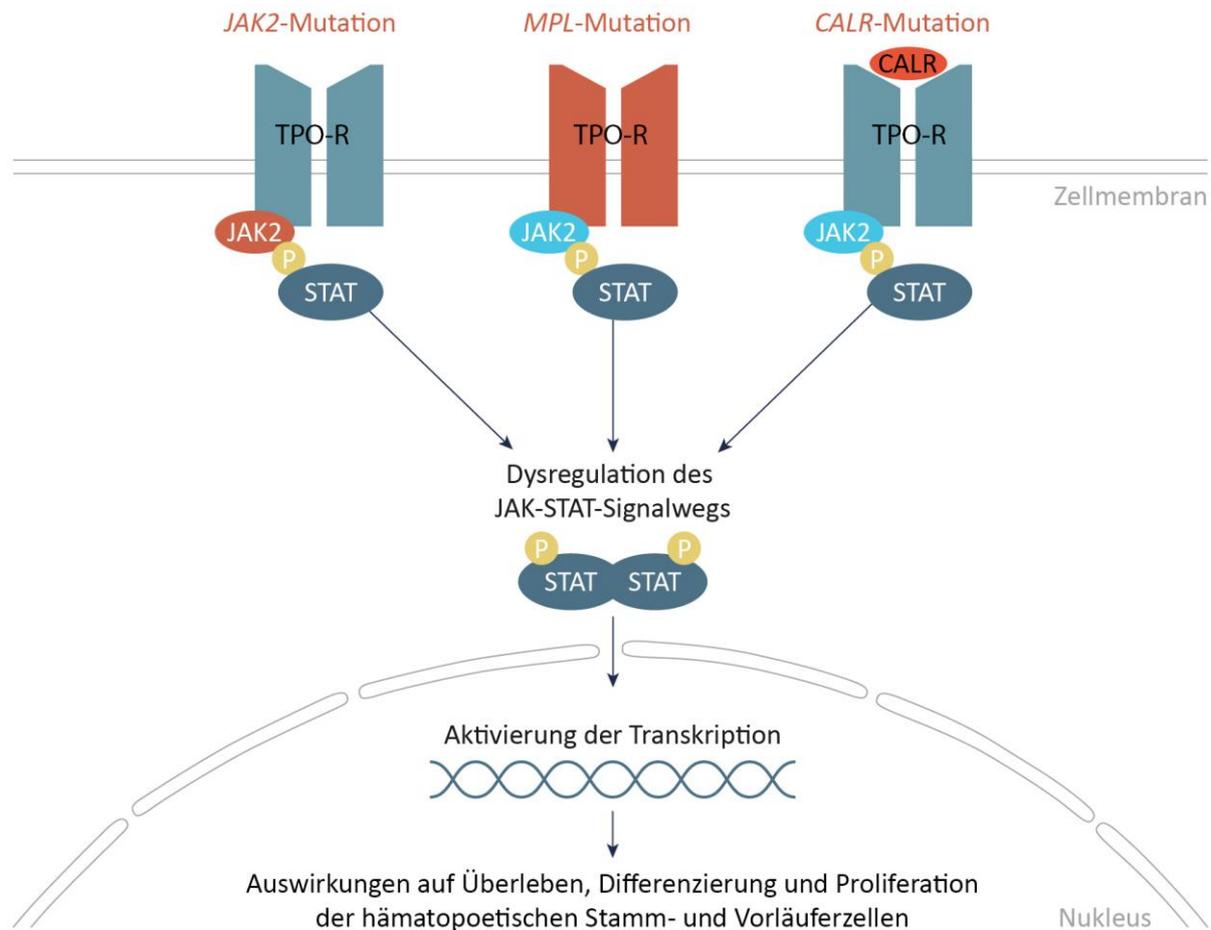


Abbildung 3-1: Konstitutive Aktivierung von JAK2 und Dysregulation des JAK-STAT-Signalweges durch JAK2-, MPL- oder CALR-Mutationen

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

Abkürzungen: CALR: Calreticulin; JAK2: Janus-assoziierte Kinase 2; MF: Myelofibrose; MPL: Myeloproliferative-Leukämie-Virus-Onkogen; P: Phosphat; STAT: Signaltransduktor und Aktivator der Transkription; TPO-R: Thrombopoietin-Rezeptor.

Quelle: Eigene Darstellung modifiziert nach (Griesshammer 2017).

Bei etwa 10 % der Patient:innen liegt keine der genannten Treibermutationen vor (Griesshammer 2023; Tefferi 2021). Bei diesen triple-negativen Patient:innen spielen Mutationen in weiteren Genen, wie z. B. Additional Sex Combs-Like 1 (ASXL1), Enhancer of Zeste Homolog 2 (EZH2), Isocitrat-Dehydrogenase 1 bzw. 2 (IDH1/IDH2), Serin-und-Arginin-reicher Spleißfaktor 2 (SRSF2), eine wichtige Rolle. Einige dieser Mutationen gelten allgemein als Hochrisikomutationen aufgrund der damit assoziierten schlechten Prognose (Griesshammer 2023; Tefferi 2018b).

Zusammenfassend beruht die molekulare Ätiologie der Myelofibrose in den meisten Fällen auf einer direkten konstitutiven Aktivierung des JAK-STAT-Signalweges, insbesondere durch Treibermutationen in den Genen JAK2, MPL oder CALR auf Ebene der hämatopoetischen

Stamm- und Vorläuferzellen. Diese Dysregulation führt zur wachstumsfaktorunabhängigen Zellproliferation und Differenzierung der hämatopoetischen Zellen, zu einer übermäßigen Produktion von Zytokinen und einer Umstrukturierung des Knochenmarks. Es entwickeln sich die für die Myelofibrose charakteristischen progressiven Merkmale (Knochenmarkfibrose, Zytopenien, Splenomegalie), wodurch sich letztendlich die krankheitsbedingten Symptome wie z. B. konstitutionelle Symptome (Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsverlust), Splenomegalie-assoziierte Symptome, Fatigue und häufige Infektionen manifestieren (Griesshammer 2023; Tefferi 2023).

Aufgrund der großen Bedeutung des JAK-STAT-Signalweges für die Pathogenese der Myelofibrose wurden und werden als zielgerichteter Ansatz JAK2-Inhibitoren entwickelt, die sich abhängig von ihrer chemischen Struktur unter anderem in ihrer Selektivität gegenüber den anderen Mitgliedern der JAK-Familie unterscheiden (Mullally 2020). Da alle zuvor genannten Treibermutationen von der JAK2-medierten Signaltransduktion abhängig sind, wirken JAK2-Inhibitoren unabhängig vom JAK2-Mutationsstatus (Vainchenker 2013; Vainchenker 2017). Bis zur Zulassung von Fedratinib im Jahr 2021 war der JAK1/2-Inhibitor Ruxolitinib die einzige zugelassene Therapieoption zur Behandlung der Myelofibrose. Mit Fedratinib wurde erstmalig ein spezifischer, einmal täglich oral einzunehmender Inhibitor von JAK2 zugelassen, für den positive Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus prospektiven klinischen Studien sowohl für JAK-Inhibitor-naïve Patient:innen als auch für die bewertungsrelevante Population der Ruxolitinib-vorbehandelten Patient:innen vorliegen (Harrison 2017b; Harrison 2020b; Harrison 2021; Harrison 2022; Harrison 2023; Harrison 2024; Mesa 2021; Pardanani 2015; Pardanani 2021; Talpaz 2021).

Klinisches Bild

Die Myelofibrose ist eine sehr heterogene Erkrankung, deren klinischer Verlauf individuell und in Abhängigkeit der Risikogruppe unterschiedlich sein kann (Cervantes 2009; Gangat 2011; Passamonti 2010; Tefferi 2018b). Insbesondere in der fortgeschrittenen Phase der Erkrankung leiden Patient:innen unter einer hohen Symptomlast, wobei die Splenomegalie eine zentrale Rolle spielt und zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen kann (Griesshammer 2023; Harrison 2017a; Petruk 2020). Dabei sind schwere Komplikationen möglich (z. B. kann bei Myelofibrose-assoziiierter Anämie die Notwendigkeit von Transfusionen bestehen) (Griesshammer 2023; Harrison 2017a; Petruk 2020).

Entstehung der klinischen Merkmale der Myelofibrose

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

Infolge der progressiven Fibrose und Inflammation des Knochenmarks entwickeln sich eine zunehmend ineffiziente Hämatopoese, voranschreitende Zytopenien (Thrombozytopenie, Anämie, Leukozytopenie) sowie die Verlagerung der Blutbildung in andere Organe (extramedulläre Hämatopoese) wie die Milz und seltener auch die Leber (Griesshammer 2023). Inflammation und extramedulläre Blutbildung können zur Vergrößerung des jeweiligen Organs führen (Splénomegalie bzw. Hepatomegalie). Die Patient:innen leiden in der Folge an den für sie direkt spürbaren Symptomen der Erkrankung wie Fatigue, konstitutionellen Symptomen (Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsverlust), abdominalen Schmerzen und Pruritus (Griesshammer 2023; Mesa 2009; Mitra 2013; Tremblay 2020).

Symptome der Erkrankung

Etwa 83 % der Myelofibrose (MF)-Patient:innen leiden bereits bei Diagnose an einer Splénomegalie (Griesshammer 2023). Während eine normale Milz je nach Blutvolumen ein Eigenvolumen von ca. 0,2 l besitzt, können MF-Patient:innen ein über zehnfach größeres Milzvolumen aufweisen (Harrison 2013; Harrison 2017b; Harrison 2020b; Pardanani 2015). Die Splénomegalie beeinträchtigt die Patient:innen auf vielfältige Weise. Zu den Splénomegalie-assoziierten Symptomen zählen Oberbauchbeschwerden, ein vorzeitiges Sättigungs- und Völlegefühl, Appetitlosigkeit, Ischämie und schmerzhafte Episoden von Milzinfarkten (Mesa 2006). Durch die Sequestrierung der Blutzellen in der Milz kann es weiterhin zur Verschlechterung der Anämie, Thrombopenie und Leukopenie sowie der damit verbundenen Symptome kommen (Mesa 2006).

Zytopenien spielen sowohl zu Beginn als auch im weiteren Krankheitsverlauf eine große Rolle. Die Anämie stellt die häufigste Zytopenie bei MF-Patient:innen dar (68 %), gefolgt von der Thrombozytopenie (34 bis 35 %) und der Neutropenie (19 %) (Feliciano 2016; Masarova 2020). Im frühen Stadium der PMF liegt häufig eine Thrombozytose und/oder Anämie vor. Für fibrotische Stadien ist ein leukoerythroblastisches Blutbild typisch und daher von diagnostischer Relevanz (Griesshammer 2023). Die von Zytopenien betroffenen Patient:innen leiden an damit assoziierten Symptomen wie Fatigue bei Anämie, häufigen Infektionen bei Neutropenie und Blutungen bei Thrombozytopenie, was zu entsprechenden Komplikationen führen kann. Die Thrombozytopenie kann schwere thrombohämorrhagische Ereignisse zur Folge haben und ist besonders relevant, weil die Therapiemöglichkeiten für Thrombozytopenie limitiert sind (siehe Abschnitt 3.2.2). Zytopenien können besonders bei Patient:innen mit bestehenden Komorbiditäten fatale Auswirkungen haben (Mughal 2014).

Konstitutionelle Symptome wie Nachtschweiß, Fieber und Gewichtsverlust spielen eine wichtige Rolle bei der Erkrankung (Griesshammer 2023; Mesa 2009; Mitra 2013; Mughal 2014; Tremblay 2020). Diese Symptome werden sowohl bei der Diagnostik der sekundären Myelofibrose als auch bei der Risikostratifizierung von MF-Patient:innen berücksichtigt und sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert (Barosi 2008; Griesshammer 2023).

Insgesamt beeinträchtigen die beschriebenen krankheitsbedingten Symptome bereits bei niedriger Intensität die Lebensqualität der Patient:innen (Mesa 2016b). Die Symptomlast wirkt sich auf die Arbeitsfähigkeit und die Tätigkeiten des täglichen Lebens aus, die bei einem

erheblichen Anteil der Patient:innen nicht mehr oder nur noch stark eingeschränkt möglich sind (Harrison 2017a). MF-Patient:innen werden nicht nur durch die Symptome, sondern auch emotional durch die mit der Erkrankung einhergehenden Ängste und Sorgen belastet (Harrison 2017a; Petruk 2020).

Komplikationen, leukämische Transformation und häufige Todesursachen

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

Etwa 10 bis 20 % der MF-Patient:innen erfahren im Laufe ihrer Erkrankung einen Progress in eine sekundäre AML, die durch einen Blastenanteil von $\geq 20\%$ im Knochenmark oder peripheren Blut charakterisiert ist (Coltro 2020; Döhner 2017; Mudireddy 2018). Insbesondere Patient:innen mit ungünstigem Karyotyp und dem Nachweis von Hochrisikomutationen haben ein hohes Risiko, eine Transformation der Erkrankung in eine sekundäre AML zu erleiden (Grinfeld 2018; Iurlo 2019; Scherber 2018; Vallapureddy 2019). Die sekundäre AML ist mit einer sehr geringen medianen Überlebenszeit von etwa drei Monaten assoziiert (Cervantes 1991; Döhner 2015; Mesa 2005; Tefferi 2018c). Aufgrund dieser sehr schlechten Prognose wird im Rahmen der Therapie der Myelofibrose versucht, den Progress zur AML zu verzögern oder zu verhindern. Die häufigsten Todesursachen bei Myelofibrose sind die Transformation in eine AML (20 %), kardiovaskuläre Erkrankungen (12 %) und Infektionen (10 %) (Griesshammer 2023).

Diagnose

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

Tabelle 3-1: WHO-Diagnosekriterien der präfibrotischen PMF

Hauptkriterien (alle erforderlich)	Nebenkriterien (mindestens eins erforderlich)
<ul style="list-style-type: none"> Megakaryozytäre Proliferation und Atypien ohne Retikulinfibrose > Grad 1, gleichzeitig altersabhängig gesteigerte Zellularität, granulozytäre Proliferation und häufig reduzierte Erythropoese WHO-Kriterien für BCR-ABL1+ CML, PV, PMF, MDS oder andere MPN nicht erfüllt JAK2-, MPL- oder CALR-Mutation oder anderer klonaler Marker vorhanden oder kein Nachweis einer geringgradigen reaktiven Knochenmarkfibrose 	<ul style="list-style-type: none"> Anämie Palpable Splenomegalie Leukozyten > $11 \times 10^9/l$ Erhöhte LDH
<p>Abkürzungen: BCR-ABL1: Fusionsgen aus BCR (Breakpoint Cluster Region) und ABL1 (Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1); CALR: Calreticulin; CML: Chronische myeloische Leukämie; JAK2: Janus-assoziierte Kinase 2; LDH: Lactatdehydrogenase; MDS: Myelodysplastische Neoplasie; MPL: Myeloproliferative-Leukämie-Virus-Onkogen; MPN: Myeloproliferative Neoplasien; PMF: Primäre Myelofibrose; PV: Polycythaemia Vera; WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization). Quelle: (Arber 2016).</p>	

Tabelle 3-2: WHO-Diagnosekriterien der fibrotischen PMF

Hauptkriterien (alle erforderlich)	Nebenkriterien (mindestens eins erforderlich)
<ul style="list-style-type: none"> Megakaryozytäre Proliferation und Atypien, begleitet von Retikulin- und/oder Kollagenfibrose Grad 2 oder 3 WHO-Kriterien für BCR-ABL1-positive CML, PV, MDS oder andere MPN nicht erfüllt JAK2-, MPL515- oder CALR-Mutation oder anderer klonaler Marker vorhanden^a oder kein Nachweis einer reaktiven Myelofibrose 	<ul style="list-style-type: none"> Anämie Palpable Splenomegalie Leukozyten > $11 \times 10^9/l$ Erhöhte LDH Leukoerythroblastisches Blutbild
<p>a: Im Falle einer triple-negativen Myelofibrose helfen die häufigsten non-driver- oder Passenger-Mutationen (z. B. ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1) die Klonalität der Erkrankung zu untermauern. Abkürzungen: ASXL1: Additional Sex Combs-Like 1; BCR-ABL1: Fusionsgen aus BCR (Breakpoint Cluster Region) und ABL1 (Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1); CALR: Calreticulin; CML: Chronische myeloische Leukämie; EZH2: Enhancer-of-Zeste-Homolog 2; IDH1/IDH2: Isocitrat-Dehydrogenase 1/2; JAK2: Janus-assoziierte Kinase 2; LDH: Lactatdehydrogenase; MDS: Myelodysplastische Neoplasie; MPL: Myeloproliferatives-Leukämie-Virus-Onkogen; MPN: Myeloproliferative Neoplasien; PMF: Primäre Myelofibrose; PV: Polycythaemia Vera; SF3B1: Spleißfaktor 3b, Untereinheit 1; SRSF2: Serin-und-Arginin-reicher Spleißfaktor 2; TET2: Ten-eleven Translocation 2; WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization). Quelle: (Arber 2016).</p>	

Tabelle 3-3: IWG-MRT-Diagnosekriterien der Post-PV-MF

Erforderliche Kriterien	Zusätzliche Kriterien (zwei erforderlich)
<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentation der vorausgegangenen Diagnose PV nach WHO-Kriterien • Knochenmarkfibrose Grad 2 bis 3 (auf einer Skala 0 bis 3) bzw. Grad 3 bis 4 (auf einer Skala 0 bis 4) 	<ul style="list-style-type: none"> • Anämie^a oder nicht mehr erforderliche Aderlasstherapie (ohne zytoreduktive Therapie) oder nicht mehr erforderliche zytoreduktive Therapie zur Reduktion der Erythrozytose • Leukoerythroblastisches Blutbild • Zunehmende Splenomegalie (definiert entweder als Zunahme einer vergrößerten Milz von ≥ 5 cm unterhalb des LCM oder als neu diagnostizierte palpable Milzvergrößerung) • Entwicklung von mindestens einem der folgenden konstitutionellen Symptomen: > 10 % Gewichtsverlust in 6 Monaten, Nachtschweiß, ätiologisch ungeklärtes Fieber ($> 37,5$ °C)
<p>a: Unterhalb der Referenzwerte für Alter, Geschlecht und Anpassung an die entsprechende Höhe über dem Meeresspiegel</p> <p>Abkürzungen: IWG-MRT: International Working Group - Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment; LCM: Linker Rippenbogen (Left Costal Margin); Post-PV-MF: Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose; PV: Polycythaemia-Vera.</p> <p>Quelle: (Barosi 2008).</p>	

Tabelle 3-4: IWG-MRT-Diagnosekriterien der Post-ET-MF

Erforderliche Kriterien	Zusätzliche Kriterien (zwei erforderlich)
<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentation der vorausgegangenen Diagnose einer ET gemäß den WHO-Kriterien • Knochenmarkfibrose Grad 2 bis 3 (auf einer Skala 0 bis 3) bzw. Grad 3 bis 4 (auf einer Skala 0 bis 4) 	<ul style="list-style-type: none"> • Anämie^a oder ein kontinuierlicher Hb-Abfall um ≥ 2 g/dl vom Ausgangswert • Leukoerythroblastisches Blutbild • Zunehmende Splenomegalie (definiert entweder als Zunahme einer vergrößerten Milz von ≥ 5 cm unterhalb des LCM oder als neu diagnostizierte palpable Milzvergrößerung) • Erhöhte LDH • Entwicklung von mindestens einem der folgenden konstitutionellen Symptomen: > 10 % Gewichtsverlust in 6 Monaten, Nachtschweiß, ungeklärtes Fieber ($> 37,5$ °C)
<p>a: Unterhalb der Referenzwerte für Alter, Geschlecht und Anpassung an die entsprechende Höhe über dem Meeresspiegel</p> <p>Abkürzungen: ET: Essentielle Thrombozythämie; Hb: Hämoglobin; IWG-MRT: International Working Group - Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment; LDH: Lactatdehydrogenase; LCM: Linker Rippenbogen (Left Costal Margin); Post-ET-MF: Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose.</p> <p>Quelle: (Barosi 2008).</p>	

Die Diagnostik der Myelofibrose umfasst umfangreiche Untersuchungen zur Diagnosestellung und -sicherung. Dazu gehören eine gezielte Anamnese, eine körperliche Untersuchung inklusive Oberbauchsonographie sowie die Erhebung und Auswertung von Laborbefunden und genetischen Untersuchungen (siehe Abbildung 3-2) (Griesshammer 2023).

Folgende Fragen/Untersuchungen gehören zur primären Diagnostik der PMF

- **Gezielte Anamnese hinsichtlich:** Splenomegalie-bedingten Beschwerden, Fatigue, Knochenschmerzen, Anämie-bedingten Beschwerden und konstitutionellen Symptomen (Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust), arteriellen und venösen Thrombosen (auch zeitlich zurückliegend), Mikrozirkulationsstörungen und Blutungsereignissen. Wichtig ist auch die Familienanamnese hinsichtlich Thrombosen oder Blutungen, MPN und anderen malignen Erkrankungen.
- **Körperliche Untersuchung:** insbesondere Milz- und Lebergröße.
- **Labor:** Blutbild einschließlich Differenzialblutbild, Retikulozyten, LDH, Ferritin, Harnsäure, Quick/INR, aPTT, AST, ALT, γ -GT, alkalische Phosphatase, Bilirubin, Coombs-Test, Haptoglobin, Serumtryptase (insbesondere bei V.a. systemische Mastozytose in der Differenzialdiagnose), ggf. von Willebrand-Faktor-Antigen (VWF:Ag) und VWF:Ristocetin-Cofaktor-Aktivität.
- **Molekulargenetik:**
 - Screening auf die JAK2-Mutation
 - wenn negativ: Screening auf CALR-Mutation
 - wenn diese auch negativ: Screening auf MPL-Mutation.
 - Die BCR-ABL-Genfusion wird bestimmt, wenn eine CML als mögliche Differenzialdiagnose in Frage kommt oder falls CALR, JAK2-Mutation und MPL-Mutation negativ sind.
- **Knochenmark:** Aspirationszytologie (falls möglich) und Histologie mit Eisen- und Faserfärbung (ggf. Mitbeurteilung in einem pathologischen Referenzzentrum für myeloproliferative Neoplasien, um die nach WHO standardisierten Beurteilungskriterien zu erhalten, wie z. B. die genau definierte Gradierung der Fibrose.
- **Molekulargenetik:** Die Bestimmung sogenannter molekularer Hochrisikomutationen (aus peripherem Blut), wie ASXL1, EZH2, DNMT3A, IDH1/IDH2 *oder* SRSF2 ist sinnvoll, um die Risikostratifikation und infolge auch die Therapiesteuerung gemäß den neueren Scores (MIPSS70, MIPSSv2 etc.) durchzuführen.
- **Zytogenetik:** Die Untersuchung sollte vorzugsweise aus Knochenmarkspirat durchgeführt werden. Bei schlechter oder nicht möglicher Aspiration sollte die Untersuchung aus peripherem Blut erfolgen, was in vielen Fällen eine zytogenetische Analyse erlaubt. Die Untersuchung ist in den neueren Scores zur Risikoeinstufung erforderlich.
- **Oberbauchsonographie:** insbesondere Milz- und Lebergröße, Hinweis auf extramedulläre Blutbildung.

Abbildung 3-2: Untersuchungen zur Diagnostik der Myelofibrose

Abkürzungen: Ag: Antigen; aPTT: Aktivierte partielle Thromboplastinzeit; ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; ASXL1: Additional Sex Combs-Like 1; BCR-ABL: Fusionsgen aus BCR (Breakpoint Cluster Region) und ABL1 (Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1); CALR: Calreticulin; CML: Chronische myeloische Leukämie; DNMT3A: Desoxyribonukleinsäure (Cytosin 5)-Methyltransferase 3 Alpha; EZH2: Enhancer-of-Zeste-Homolog 2; INR: International Normalized Ratio; IDH1/IDH2: Isocitrat-Dehydrogenase 1 bzw. 2; JAK2: Janus-assoziierte Kinase 2; LDH: Lactatdehydrogenase; MIPSS: Mutation-enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-age Patients with Primary Myelofibrosis; MIPSSv2: MIPSS70+ Version 2.0; MPN: Myeloproliferative Neoplasien; MPL: Myeloproliferative-Leukämie-Virus-Onkogen; PMF: Primäre Myelofibrose; SRSF2: Serin-und-Arginin-reicher Spleißfaktor 2; VWF: Von-Willebrand-Faktor; WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization); γ -GT: Gamma-Glutamyltransferase.
Quelle: (Griesshammer 2023).

Prognose und Risikostratifizierung

Die Risikostratifizierung der Myelofibrose zur Abschätzung der individuellen Prognose erfolgt mit Hilfe internationaler Scoring-Systeme. Das International Prognostic Scoring System (IPSS) zur Abschätzung der Überlebensdauer bei Diagnosestellung wurde zum dynamischen IPSS

(DIPSS) weiterentwickelt, das eine Abschätzung der Überlebensdauer zu einem beliebigen Zeitpunkt der Erkrankung ermöglicht (Cervantes 2009; Passamonti 2010). Zusätzlich steht mit dem DIPSS-plus eine erweiterte Version des DIPSS zur Verfügung, die zusätzlich die prognostischen Faktoren Transfusionsbedarf für Erythrozyten, Anzahl Thrombozyten und ungünstiger Karyotyp enthält (Gangat 2011).

Risikofaktoren, die identifiziert wurden und im DIPSS berücksichtigt werden, sind Alter > 65 Jahre, konstitutionelle Symptome (Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsverlust), Hämoglobinspiegel < 10 g/dl, Anzahl Leukozyten > $25 \times 10^9/l$ und Anteil zirkulierender Blasten $\geq 1\%$ (siehe Abbildung 3-3). Anhand dieser prognostischen Faktoren werden im DIPSS vier Risikogruppen mit unterschiedlicher medianer Überlebenszeit unterschieden (siehe Abbildung 3-3 und Abbildung 3-4). Je nach Risikogruppe liegt das mediane Überleben gemäß DIPSS zwischen 1,5 Jahren (Hochrisiko) und > 20 Jahren (Niedrigrisiko) (Passamonti 2010).

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

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

Abbildung 3-3: Risikostratifizierung mittels DIPSS

Abkürzungen: DIPSS: Dynamic International Prognostic Scoring System; Int: Intermediär.

Quelle: (Passamonti 2010).

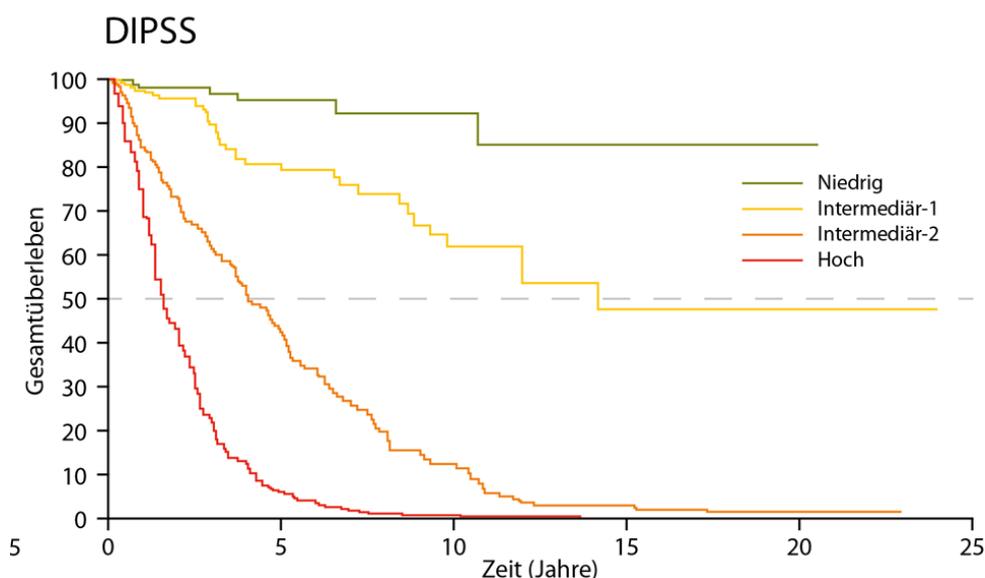


Abbildung 3-4: Überlebensprognosen der DIPSS-Risikogruppen (Kaplan-Meier-Plot)

Abkürzungen: DIPSS: Dynamic International Prognostic Scoring System.

Quelle: Eigene Darstellung modifiziert nach (Passamonti 2010).

Neben dem IPSS, dem DIPSS und dem DIPSS-plus, die die am häufigsten genutzten Scoring-Systeme in der klinischen Routine sind, stehen weitere Scoring-Systeme zur Verfügung (Gagelmann 2019; Gangat 2011; Tefferi 2018b). Für Post-PV-MF und Post-ET-MF wurde ein separates Scoring-System entwickelt: das Myelofibrosis Secondary to PV and ET Prognostic Model (MYSEC-PM), in dem Alter, Hämoglobinspiegel, Blastenanteil, CALR-Genotyp, konstitutionelle Symptome (Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsverlust) und Thrombozytenzahl als prognostische Faktoren berücksichtigt werden (Passamonti 2017). Darüber hinaus gewinnen neuere und molekularbasierte Scoring-Systeme zunehmend an Bedeutung. Dazu gehören das Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System 70 (MIPSS70), sowie die Erweiterungen MIPSS70+ und MIPSS70+ Version 2.0 (MIPSSv2), die klinische mit genetischen Informationen kombinieren, sowie das Genetically Inspired Prognostic Scoring System (GIPSS), das ausschließlich genetische und molekulare Marker berücksichtigt ohne klinische Variablen einzubeziehen (Tefferi 2018b). Ergänzend bewertet das Myelofibrosis Transplant Scoring System (MTSS) spezifisch die Transplantationsrisiken (Gagelmann 2019; Guglielmelli 2018; Tefferi 2018a). Die Risikostratifizierung in den Scoring-Systemen verdeutlicht, dass die Patient:innen nicht nur aufgrund der zuvor beschriebenen Symptomlast, sondern insbesondere wegen der teils extrem reduzierten Lebenserwartung einen großen therapeutischen Bedarf haben. Dies gilt insbesondere nach Abbruch einer Ruxolitinib-Therapie, wenn das mediane Überleben lediglich sechs bis 16 Monate beträgt (Kuykendall 2017; Kuykendall 2018; Mascarenhas 2020; Newberry 2017; Palandri 2020a; Passamonti 2023; Schain 2019). Mehr als 40 % der MF-Patient:innen brechen eine Ruxolitinib-Therapie innerhalb der ersten drei Jahre nach Therapiebeginn ab (Cervantes 2013; Palandri 2020a; Verstovsek 2013).

Zielpopulation von Fedratinib

Fedratinib ist indiziert für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden (BMS 2024). Die für das vorliegende Nutzendossier bewertungsrelevante Zielpopulation umfasst Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die bereits mit Ruxolitinib behandelt wurden (BMS 2024).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Therapielandschaft

Für die Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie und Symptome bei Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF stehen verschiedene Therapieansätze zur Verfügung.

Als einzig potenziell kurativer Therapieansatz zur Behandlung der Myelofibrose steht die allogene Stammzelltransplantation zur Verfügung, die jedoch nur für sehr wenige Patient:innen infrage kommt. Mit den JAK-Inhibitoren Ruxolitinib, Fedratinib und Momelotinib stehen den MF-Patient:innen symptomorientierte Therapieansätze zur Verfügung, von denen Ruxolitinib und Fedratinib den Therapiestandard darstellen. Kommt eine symptomorientierte Behandlung mit Ruxolitinib, Fedratinib oder Momelotinib nicht oder nicht mehr infrage oder werden ergänzende Therapieansätze benötigt, können problemorientierte Therapien oder supportive Behandlungsoptionen in Betracht gezogen werden. Im Folgenden werden die verfügbaren und in den Leitlinien empfohlenen Therapieoptionen weiter ausgeführt.

Die Empfehlungen für die Behandlung von MF-Patient:innen sind in den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), (siehe Abbildung 3-5), der European Society for Medical Oncology (ESMO), des European LeukemiaNet (ELN) und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) festgehalten (Barbui 2018a; Griesshammer 2023; NCCN 2024; Vannucchi 2015). Die aktuellen deutschen und internationalen Leitlinien unterscheiden in ihren Behandlungsempfehlungen nicht zwischen PMF, Post-PV-MF und Post-ET-MF.

Für die deutsche Versorgungslage wird im folgenden Abschnitt auf die Leitlinie der DGHO für PMF fokussiert, die in Anlehnung an internationale Leitlinien erstellt wurde und den Therapiestandard für den deutschen Versorgungskontext abbildet (Griesshammer 2023). Die Therapieempfehlungen für Post-PV-MF und Post-ET-MF entsprechen denen für PMF (Griesshammer 2023; Khan 2017; Sangle 2014). Die NCCN-Leitlinie wird zudem ergänzend herangezogen. Da die europäischen Leitlinien zuletzt vor der Zulassung von Fedratinib aktualisiert wurden, bilden sie den aktuellen deutschen Versorgungskontext nicht akkurat ab und werden nicht herangezogen (Barbui 2018a; Vannucchi 2015).

Primär sollte bei Patient:innen mit einem Risikoscore von Intermediär-2 oder Hochrisiko die Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation als potenziell kurativer Therapieansatz, vor allem für jüngere Patient:innen ohne signifikante Vorerkrankungen, geprüft werden (Barbui 2018b; Griesshammer 2023).

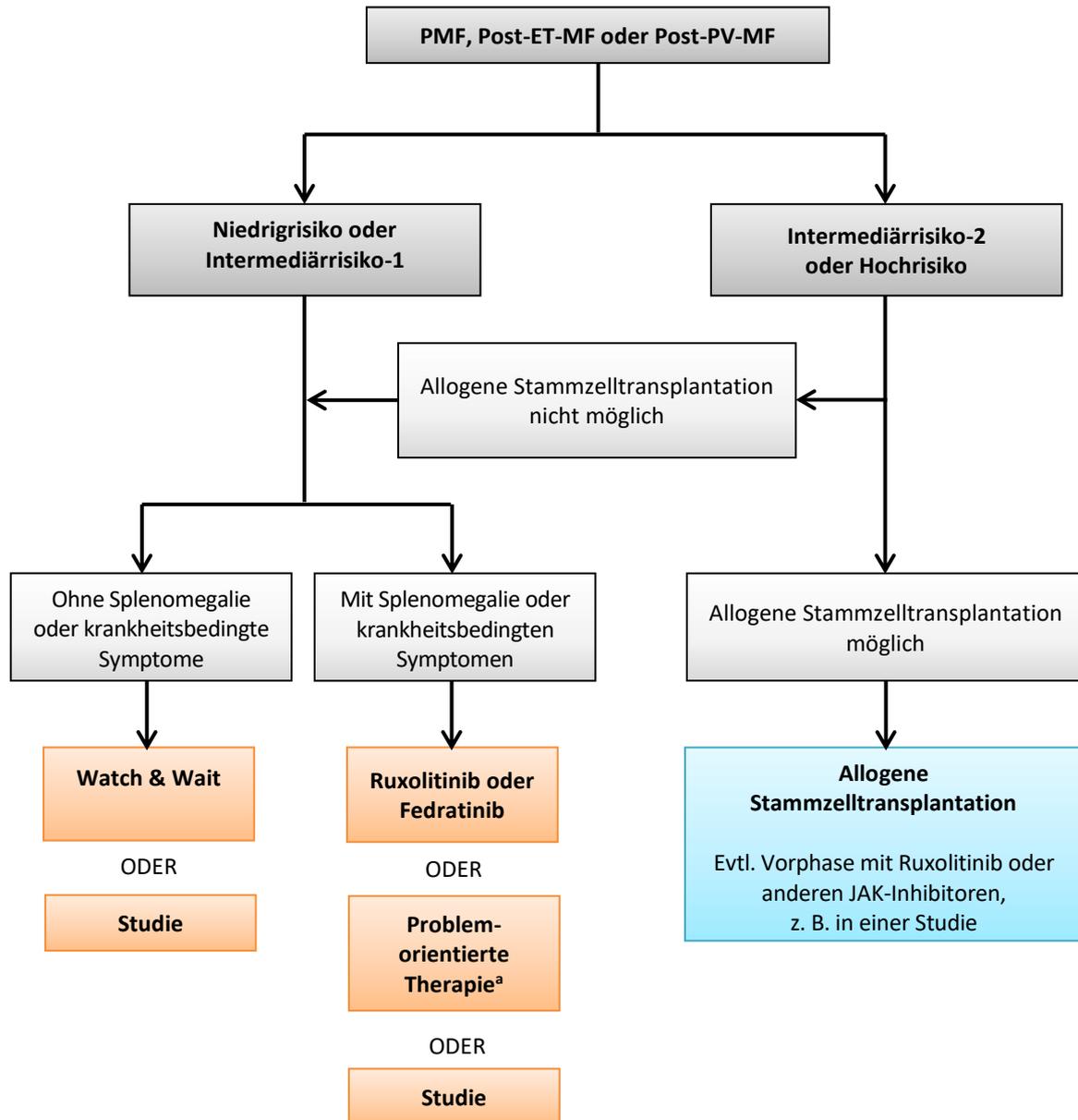


Abbildung 3-5: Therapiestruktur von PMF, Post-ET-MF oder Post-PV-MF

a: Problemorientierte Therapie: Erythropoietin, Erythrozytentransfusion, Hydroxyurea, (Peg-)Interferon, Steroide, Androgene oder IMiD[®]

Legende: Blau: kurativ; orange: palliativ

Abkürzungen: IMiD[®]: Immunmodulator; JAK: Janus-assoziierte Kinase; PMF: Primäre Myelofibrose; Post-ET-MF: Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose; Post-PV-MF: Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose.

Quelle: Eigene Darstellung modifiziert nach (Griesshammer 2023).

Potenziell kurativer Therapieansatz

Die einzig potenziell kurative Therapieoption für die Myelofibrose ist die allogene Stammzelltransplantation (Barbui 2018a; Griesshammer 2023; NCCN 2024). Sie ist insbesondere für MF-Patient:innen mit Intermediärrisiko-2 und Hochrisiko in Erwägung zu ziehen (Griesshammer 2023; NCCN 2024). Aufgrund des fortgeschrittenen Alters und Komorbiditäten kommt jedoch nur ein sehr geringer Anteil der MF-Patient:innen für diese Behandlung infrage (Mascarenhas 2015; Stahl 2017; Vannucchi 2017). Angesichts der Transplantations-assoziierten Morbidität und Mortalität (20 bis 40 %) muss der Nutzen gegen das Krankheitsrisiko abgewogen werden, sodass die allogene Stammzelltransplantation nur bei einem kleinen Teil der MF-Patient:innen zur Anwendung kommt (Stahl 2017; Vannucchi 2017).

Palliativer Therapieansatz

Für Patient:innen mit Niedrigrisiko oder Intermediärrisiko-1 ist eine palliative Therapie angezeigt. Für MF-Patient:innen ohne krankheitsbedingte Splenomegalie oder Symptome umfasst dies eine Watch & Wait-Strategie oder den Einschluss in eine Studie. Für Patient:innen mit Niedrigrisiko oder Intermediärrisiko-1 und krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen sowie für Patient:innen mit Intermediärrisiko-2 und Hochrisiko, für die eine allogene Stammzelltransplantation keine Option ist, wird eine patientenindividuelle symptom- oder problemorientierte Therapie empfohlen (Griesshammer 2023).

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

Symptomorientierte Therapien***Zugelassene JAK-Inhibitoren***

Die Entdeckung der JAK2V617F-Mutation und der konstitutiven Aktivierung des JAK-STAT-Signalweges als hauptursächliche, pathophysiologische Veränderung bei der Myelofibrose hat zur Entwicklung von zielgerichteten, niedermolekularen JAK2-Inhibitoren geführt (Stahl 2017).

Der JAK1/2-Inhibitor Ruxolitinib wurde im August 2012 in der Europäischen Union zugelassen. Ruxolitinib ist indiziert für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei Erwachsenen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF und wird in den Leitlinien für die Behandlung von MF-Patient:innen mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen als zugelassene medikamentöse Therapie empfohlen (Griesshammer 2023; NCCN 2024; Novartis Pharma GmbH 2024).

Im Februar 2021 wurde der JAK2-Inhibitor Fedratinib von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) zugelassen und ist seit Anfang März desselben Jahres auf dem deutschen Markt verfügbar. Fedratinib ist indiziert für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden und wird in den Leitlinien für die Behandlung dieser Patient:innen empfohlen (BMS 2024; Griesshammer 2023; NCCN 2024).

Gemäß den Therapieempfehlungen in den Leitlinien stellen Ruxolitinib und Fedratinib den Therapiestandard bei MF-Patient:innen dar, die nicht für einen potenziell kurativen Therapieansatz infrage kommen (Griesshammer 2023; NCCN 2024). Dabei hat Fedratinib eine Zulassung sowohl für JAK-Inhibitor-naïve Patient:innen als auch für Patient:innen, die mit Ruxolitinib behandelt wurden (BMS 2024).

Im Januar 2024 erteilte die EMA außerdem eine Zulassung für den JAK1/2- und Activin A-Rezeptor Typ 1 (ACVR1)-Inhibitor Momelotinib, der den Patient:innen in Deutschland seit Februar 2024 zur Verfügung steht. Momelotinib ist indiziert zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patient:innen mit moderater bis schwerer Anämie, die an PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF erkrankt sind, und die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden (GSK 2024). In den Leitlinien wird Momelotinib als weiterer Therapieansatz erwähnt, der jedoch noch keinen Behandlungsstandard darstellt (Griesshammer 2023; NCCN 2024). Der JAK1/2- und ACVR1-Inhibitor Momelotinib hat sich in Studien als wirksam in der Behandlung der krankheitsbedingten Splenomegalie oder Symptomen bei MF-Patient:innen mit moderater bis schwerer Anämie erwiesen. Gegenüber einer Best Available Therapy (BAT) zeigte Momelotinib in der Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie und Symptomen bei Patient:innen, die zuvor mit Ruxolitinib behandelt wurden, jedoch eine begrenzte Wirksamkeit (Harrison 2018). Der Wirkstoff bietet nur der MF-Patientenpopulation mit moderater bis schwerer Anämie eine Therapieoption (Griesshammer 2023). Der JAK2-Inhibitor Fedratinib hingegen zeigt eine klinisch bedeutsame Reduktion des Milzvolumens und der Symptome bei Patient:innen, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, und stellt damit den einschlägig empfohlenen und wirksamen Therapiestandard für Patient:innen mit Progress unter bzw. nach einer Ruxolitinib-Therapie dar (Griesshammer 2023).

Re-Challenge mit Ruxolitinib

In der Praxis wird nach Verlust des Ansprechens auf Ruxolitinib eine erneute Behandlung mit Ruxolitinib (Re-Challenge) in Betracht gezogen, die eine Chance auf ein erneutes Ansprechen bietet, eine zeitweilige Verbesserung der Symptome ermöglicht und das Gesamtüberleben verlängern kann (Gerds 2018; Harrison 2020a; Koppikar 2012; Palandri 2020a; Palandri 2020b; Scherber 2018; Shank 2020).

Ein erneutes Ansprechen nach einer re-sensibilisierenden Behandlungspause begründet sich in einem reversiblen Resistenzmechanismus. Diese sekundäre Resistenz gegenüber JAK-Inhibitoren basiert auf der alternativen Aktivierung des JAK-STAT-Signalweges durch

die Rekrutierung anderer JAK und die darauffolgende Transaktivierung von JAK2, wobei die Abhängigkeit von JAK2 erhalten bleibt (Bhagwat 2013; Koppikar 2012).

Das Konzept einer Re-Challenge mit Ruxolitinib wird auch in Studien angewendet, die im Rahmen einer Behandlung mit BAT nach Ruxolitinib mehrheitlich wiederum Ruxolitinib als Therapie der Wahl einsetzen, beispielsweise PERSIST-2 oder SIMPLIFY-2 (Harrison 2018). In der Studie SIMPLIFY-2 wurde für 89 % der bereits mit Ruxolitinib behandelten Patient:innen erneut Ruxolitinib als BAT gewählt (Harrison 2018). In dieser Studie weist Momelotinib in Bezug auf die Reduktion des Milzvolumen bei Patient:innen, die zuvor ein unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegenüber Ruxolitinib gezeigt haben, ein vergleichbares Ansprechen wie eine Re-Challenge mit Ruxolitinib auf (Harrison 2018).

Problemorientierte Therapie

Wenn eine symptomorientierte Behandlung mit Ruxolitinib, Fedratinib oder Momelotinib nicht oder nicht mehr infrage kommt oder ergänzende Therapieansätze benötigt werden, können problemorientierte Therapien oder supportive Behandlungsoptionen in Betracht gezogen werden. Bei erhöhten Thrombozyten und Leukozyten wird in der Regel das Zytostatikum Hydroxyurea zur Kontrolle einer Hyperproliferation eingesetzt. MF-Patient:innen mit einer therapiebedürftigen Anämie und einer zusätzlichen Autoimmunhämolyse können unterstützend mit Kortikosteroiden oder auch Erythropoietin behandelt werden. Androgene wie Danazol, (Peg-)Interferon-Alpha, Immunmodulatoren (IMiD[®]) oder Luspatercept und Sotatercept sind weitere Substanzen zur supportiven Therapie, die jedoch nicht für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen sind (Griesshammer 2023).

Wirkstoffe zur Behandlung von mit Myelofibrose assoziierten Problemen wie Anämie, Transfusionsabhängigkeit oder hämatopoetischer Insuffizienz kommen in der Regel nur für ein stark eingeschränktes Patientenkollektiv infrage und erreichen nur geringe Ansprechraten und ein Ansprechen von begrenzter Dauer. Darüber hinaus ist die Datenbasis für diese Therapien sehr limitiert. Entsprechend wird als weitere wichtige Option die Teilnahme an klinischen Studien empfohlen (Griesshammer 2023).

Darüber hinaus gibt es mit der Splenektomie und der Milzbestrahlung problemorientierte, nichtmedikamentöse Therapieoptionen, die jedoch heutzutage einen sehr geringen Stellenwert haben und kaum in Betracht gezogen werden (Griesshammer 2023). Angesichts der guten Wirkung der JAK-Inhibition wird eine Splenektomie aufgrund des damit verbundenen hohen Risikos (z. B. Mortalitätsrisiko von 5 bis 10 % und Risiko für Thrombosen, Blutungen oder Infektionen von 30 bis 40 %) selten für die Behandlung von Splenomegalie oder konstitutionellen Symptomen (Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsverlust) eingesetzt (Stahl 2017; Vannucchi 2017). Eine Milzbestrahlung kommt ebenfalls selten zum Einsatz. Diese zeigt nur kurzfristig Wirkung und kann von schweren und anhaltenden Zytopenien begleitet werden (Vannucchi 2017).

Therapeutischer Bedarf

Das für dieses Dossier bewertungsrelevante Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit krankheitsbedingter Splenomegalie

oder Symptomen, die bereits mit Ruxolitinib behandelt wurden. Der therapeutische Bedarf im Anwendungsgebiet ist nach wie vor hoch, da eine potenziell kurative Therapieoption (allogene Stammzelltransplantation) nur für sehr wenige Patient:innen infrage kommt und die Möglichkeit der Re-Challenge mit dem JAK-Inhibitor Ruxolitinib sowie die Behandlung mit dem JAK1/2- und ACVR1-Inhibitor Momelotinib, der keinen Therapiestandard darstellt und nur für MF-Patient:innen mit moderater bis schwerer Anämie infrage kommt, den therapeutischen Bedarf nicht umfassend decken. Insbesondere für diejenigen Patient:innen, die nicht, unzureichend oder nicht mehr auf Ruxolitinib ansprechen oder eine Intoleranz gegenüber Ruxolitinib zeigen, werden wirksame Therapieoptionen benötigt, die die Splenomegalie wirksam behandeln, die Symptomlast verringern, und den Krankheitsprogress der schwerkranken Patient:innen verzögern.

Bei etwa jedem/jeder vierten PMF-Patienten/Patientin liegt als Folge der Erkrankung die Thrombozytenzahl unter $100 \times 10^9/l$ (Tefferi 2012). Ruxolitinib kann bei Patient:innen mit einer Thrombozytenzahl zwischen 50 und $100 \times 10^9/l$ zwar eingesetzt werden, jedoch nur mit einer verringerten Startdosis (Novartis Pharma GmbH 2024). Das Milz- und Symptomansprechen unter Ruxolitinib ist bei diesen Patient:innen geringer und die Therapieabbruchraten sind höher (Al-Ali 2020; Palandri 2020a; Talpaz 2013; Verstovsek 2012). So erreichten in der Phase-IIIb-Studie JUMP 66,5 % der Gesamtpopulation unter Ruxolitinib nach 96 Wochen eine Reduktion der Milzgröße um mindestens 50 %; bei den Patient:innen mit geringer Thrombozytenzahl (50 bis $100 \times 10^9/l$) waren es 29,4 %. Eine klinisch relevante Verbesserung der Symptomlast nach 48 Wochen erreichten 30,6 % der Patient:innen mit geringer Thrombozytenzahl im Vergleich zu 54,6 % der Patient:innen mit einer Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$ (Al-Ali 2020). Aus den genannten Gründen besteht für thrombozytopen Patient:innen ebenfalls ein Bedarf an alternativen Behandlungsoptionen. Insbesondere in der Zweitlinientherapie, nach einem unzureichenden Ansprechen auf Ruxolitinib oder einem Therapieabbruch, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen wie Thrombozytopenie oder transfusionsabhängiger Anämie, besteht ein hoher medizinischer Bedarf an Therapiemöglichkeiten, die auch bei niedriger Thrombozytenzahl zur Reduktion des Milzvolumens und krankheitsbedingter Symptome eingesetzt werden können (Griesshammer 2023; Gupta 2020).

Ein Ansprechen auf Ruxolitinib wird typischerweise innerhalb der ersten drei bis sechs Monate nach Therapiebeginn beobachtet (Harrison 2012; Harrison 2020a; Verstovsek 2012). Für Patient:innen, bei denen nach diesem Zeitraum keine Verringerung der Milzgröße oder Verbesserung der Symptome eingetreten ist, sollten alternative Therapien erwogen werden (Keohane 2013; Mascarenhas 2023; Novartis Pharma GmbH 2024). Dabei wird ein suboptimales Ansprechen als eine Reduktion der Milzgröße um weniger als 25 % nach drei Monaten optimierter Therapie definiert (Gupta 2020). Ebenso wird der Verlust einer erreichten Milzreduktion als Therapieversagen gewertet, wenn die Milzgröße im Vergleich zur besten Ansprechphase um mehr als 50 % zunimmt (Gupta 2020). Darüber hinaus können auch ein nicht mehr vorhandenes Ansprechen, eine Krankheitsprogression (z. B. durch Zunahme der Milzgröße oder eine Transformation in eine AML) sowie eine Intoleranz gegenüber Ruxolitinib Gründe für einen Therapiewechsel darstellen (Keohane 2013; Mascarenhas 2023).

Wie in der DGHO-Leitlinie zur Behandlung der Myelofibrose beschrieben, existiert kein einheitlicher Konsens hinsichtlich der Definition von Ruxolitinib-Versagen, Intoleranz oder suboptimalem Ansprechen (Griesshammer 2023). Die Behandlung von MF-Patient:innen mit Ruxolitinib ist jedoch mit hohen Abbruchraten verbunden. Die Abbruchrate der Ruxolitinib-Behandlung lag in den Zulassungsstudien COMFORT-I und COMFORT-II nach drei Jahren bei etwa 50 % (Cervantes 2013; Verstovsek 2013). Gemäß den 3- und 5-Jahres-Follow-up-Daten dieser beiden Studien brachen 25 bis 35 % der Patient:innen Ruxolitinib aufgrund therapiebedingter unerwünschter Ereignisse (UE) ab (Harrison 2016; Verstovsek 2017). Eine retrospektive, multizentrische Beobachtungsstudie, die MF-Patient:innen unter Ruxolitinib-Therapie analysiert, zeigt ebenfalls drei Jahre nach Therapiebeginn mit Ruxolitinib eine Abbruchrate von 40,8 % (Palandri 2020a). Das mediane Überleben nach Abbruch einer Ruxolitinib-Therapie beträgt nur sechs bis 16 Monate (Kuykendall 2017; Kuykendall 2018; Mascarenhas 2020; Newberry 2017; Palandri 2020a; Passamonti 2023; Schain 2019).

Mit Momelotinib steht für die Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die bereits mit Ruxolitinib behandelt wurden, nunmehr ein weiterer JAK-Inhibitor zur Verfügung. Momelotinib ist jedoch nur für einen Teil der Patient:innen im Anwendungsgebiet von Fedratinib (Patient:innen mit moderater bis schwerer Anämie) indiziert und stellt derzeit keinen Standard in der Therapie der Myelofibrose dar (Griesshammer 2023; GSK 2024; NCCN 2024).

Fazit zum therapeutischen Bedarf

Die Myelofibrose ist eine schwerwiegende Erkrankung, die mit erheblicher Morbidität, Mortalität und der Einschränkung der Lebensqualität verbunden ist. Als einzig potenziell kurativer Therapieansatz steht die allogene Stammzelltransplantation zur Verfügung. Diese ist jedoch auch mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität verbunden und kommt für die Mehrheit der MF-Patient:innen aufgrund von Alter und Komorbiditäten nicht infrage. Der JAK1/2-Inhibitor Ruxolitinib war bis zur Zulassung von Fedratinib das einzige in Deutschland zugelassene Arzneimittel zur Behandlung der Myelofibrose, das die hohe Morbiditätslast und die damit verbundene reduzierte Lebensqualität adressiert. In der vorliegenden Therapiesituation kann eine Re-Challenge mit Ruxolitinib bei Patient:innen mit einer Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$ in voller Standarddosierung angewendet werden. Bei Patient:innen mit einer nicht ausreichenden Thrombozytenzahl kann Ruxolitinib nur mit einer verringerten Startdosis eingesetzt werden oder es können Dosisreduktionen im Verlauf der Therapie erforderlich werden. Momelotinib ist nur für Patient:innen mit moderater bis schwerer Anämie indiziert. Seit seiner Zulassung im Jahr 2021 hat sich Fedratinib als eine wirksame und sichere Therapieoption etabliert, insbesondere für Patient:innen, die nicht, unzureichend oder nicht mehr auf Ruxolitinib ansprechen, eine Intoleranz gegenüber Ruxolitinib aufweisen, unter Ruxolitinib einen Krankheitsprogress erleiden oder deren Thrombozytenzahl zwischen 50 und $100 \times 10^9/l$ liegt.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Fedratinib

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

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

Während bei MF-Patient:innen mit einer Thrombozytenzahl zwischen 50 und $100 \times 10^9/l$ eine reduzierte Startdosis von Ruxolitinib indiziert ist, kann Fedratinib gemäß Fachinformation auch bei diesen Patient:innen in der vollen Standarddosierung von 400 mg einmal täglich angewendet werden und damit das volle Wirkspektrum entfalten (BMS 2024; Novartis Pharma GmbH 2024). In einer Subgruppenanalyse der Studie JAKARTA2 zeigte sich hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von Fedratinib kein Unterschiede zwischen Patient:innen, die zuvor mit Ruxolitinib behandelt wurden und eine Thrombozytenzahl zwischen 50 und $< 100 \times 10^9/l$ aufwiesen, und Patient:innen mit einer Thrombozytenzahl von $\geq 100 \times 10^9/l$ (Harrison 2022). Die Studie FREEDOM2 bestätigte, dass Fedratinib bei Patient:innen mit einer Thrombozytenzahl zwischen 50 und $< 100 \times 10^9/l$ eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit wie bei Patient:innen mit einer Thrombozytenzahl von $\geq 100 \times 10^9/l$ aufweist (Harrison 2024).

Der seit Januar 2024 zugelassene JAK-1/2- und ACVR1-Inhibitor Momelotinib ist nur für einen Teil der Patient:innen im Anwendungsgebiet von Fedratinib (Patient:innen mit moderater bis schwerer Anämie) indiziert (GSK 2024). Gegenüber BAT zeigte Momelotinib in der Studie SIMPLIFY-2 eine begrenzte Wirksamkeit bei krankheitsbedingter Splenomegalie und Symptome und stellt derzeit keinen Standard in der Therapie der Myelofibrose dar (Harrison 2018).

Für Fedratinib liegen nun positive Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten im Vergleich zu einer BAT für Ruxolitinib-vorbehandelte Patient:innen aus der multizentrischen, offenen, kontrollierten, randomisierten, multinationalen Phase-III-Studie FREEDOM2 vor, deren Methodik internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin entspricht (siehe Modul 4 A). Somit ermöglicht Fedratinib bei der Behandlung von zuvor mit Ruxolitinib behandelten MF-Patient:innen eine Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für die Patient:innen spürbaren Abnahme der krankheitsbedingten Symptomlast. Die in der Studie FREEDOM2 beobachteten Effekte stehen im Einklang mit dem

bekanntes und durch gezielte Maßnahmen handhabbares Sicherheitsprofil von Fedratinib (siehe Modul 4 A) (Harrison 2023; Harrison 2024). Die patientenrelevante Wirksamkeit von Fedratinib für MF-Patient:innen, die zuvor mit Ruxolitinib behandelt wurden, im Vergleich zu MF-Patient:innen, die andere Therapien erhielten, zeigt sich auch in Real-World-Datenanalysen (Passamonti 2023). Seit der Zulassung im Jahr 2021 stellt Fedratinib eine wirksame und sichere Therapieoption dar, die den Therapiestandard darstellt und einen wichtigen, therapeutischen Bedarf deckt; dies insbesondere für MF-Patient:innen mit fehlendem oder unzureichendem Ansprechen auf Ruxolitinib, Verlust des Ansprechens oder Intoleranz gegenüber Ruxolitinib.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel 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 beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

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

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

Für die Abschnitte 3.2.3 bis 3.2.5 wurden folgende Quellen herangezogen:

- Literatur, identifiziert über orientierende Literaturrecherchen
- Nutzendossier zu Ruxolitinib im Anwendungsgebiet Myelofibrose (Novartis Pharma GmbH 2014)
- Versorgungsforschungsanalyse „Analyse zur Prävalenzbestimmung von erwachsenen Patienten mit Myelofibrose“, in Auftrag gegeben von der Celgene GmbH¹, um Angaben aus dem deutschen Versorgungsalltag zu ermitteln. Die Analyse ist eine repräsentative

¹ Die Celgene GmbH wurde Anfang 2019 von der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA übernommen.

deutschlandweite Datenerhebung zu MF-Patient:innen, die retrospektiv anhand von Patientenakten an den teilnehmenden Zentren durchgeführt wurde. Die Beobachtungsperiode war das erste Halbjahr 2020. Die repräsentative Stichprobe umfasst 504 erwachsene MF-Patient:innen aus 48 versorgungsrelevanten Zentren in ganz Deutschland, davon zwei Universitätskliniken, 18 nicht-universitäre Kliniken sowie 28 hämatonkologische Praxen (OncologyInformationService 2020).

Inzidenz der Myelofibrose

Zur Inzidenz der Myelofibrose wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt.

Für die Inzidenz der Myelofibrose in Deutschland liegen keine aktuellen Zahlen vor. Die Onkopedia-Leitlinie zur PMF nennt als Anhaltspunkt eine jährliche Inzidenzrate von 0,5 bis 1,5 Fällen pro 100.000 Einwohner:innen (Griesshammer 2023). Die Grundlage für diese Spanne ist eine Publikation aus dem Jahr 2000 die auf Erhebungen aus den USA und dem UK beruht (Tefferi 2000). Speziell für Deutschland liegt eine Arbeit aus dem Jahr 2009 vor, in der Daten von 37 hämatonkologischen Zentren in Baden-Württemberg, Hessen, Rheinland-Pfalz und dem Saarland aus den Jahren 1998 bis 2000 ausgewertet wurden (Rohrbacher 2009). Dabei wurde für PMF eine rohe Inzidenzrate von 0,37 Fällen pro 100.000 Einwohner:innen pro Jahr ermittelt.

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

Tabelle 3-5: Angaben zur Inzidenz der Myelofibrose

Referenz	Inzidenzrate (Fälle pro 100.000 Einwohner:innen pro Jahr)	Erkrankung	Region/Land
Europa			
Moulard 2014	0,1 – 1,0	MF	EU
Roaldsnes 2017	0,2 – 0,5	MF	Norwegen
Johansson 2004	0,3	PMF	Göteborg/Schweden
Moulard 2012	0,3 – 1,9	MF	EU
Phekoo 2006	0,4	PMF	Südost-England

Referenz	Inzidenzrate (Fälle pro 100.000 Einwohner:innen pro Jahr)	Erkrankung	Region/Land
Rohrbacher 2009	0,4	PMF	Südwest-Deutschland (Baden-Württemberg, Hessen, Rheinland-Pfalz, Saarland)
Maynadié 2011	0,4	PMF	Côte d'Or/Frankreich
Girodon 2009	0,5	PMF	Côte d'Or/Frankreich, auf europäische Bevölkerung standardisiert
HMRN 2024a	0,6	MF	UK
Hultcrantz 2020	0,5	PMF	Schweden
Slot 2021	0,5	PMF	Niederlande
Neuser 2023	0,5 (Frauen) 0,7 (Männer)	PMF	Deutschland
Muro 2017	0,5 – 1,0	PMF	Latium/Italien
Socialstyrelsen 2020	0,7 – 1,0 (Frauen) 1,0 – 1,5 (Männer)	MF	Schweden
Junker 2023	1,6	MF	Deutschland
Hemminki 2009	1,8	MF	Schweden
Rest der Welt			
Tang 2023	0,2	MF	Malaysia
Deadmond 2015	0,3	PMF	USA
Srouf 2016	0,3	PMF	USA
Byun 2017	0,4	PMF	Südkorea
Verstovsek 2021	0,4	PMF	USA
Heppner 2019	0,8	PMF	Calgary/Kanada
Varghese 2021	0,8	PMF	Neuseeland
Mehta 2014	0,8 – 1,3	PMF	USA (zwei Krankenversicherungen)
Mehta 2014	1,2 – 2,0	PMF + Post-PV-MF + Post-ET-MF	USA (zwei Krankenversicherungen)
Weltweit oder Region nicht spezifiziert			
Anderson 2014 (Review)	0,2 – 1,0	PMF	verschiedene
Titmarsh 2014 (systematischer Review/Meta-Analyse, gepoolte Daten)	0,5	PMF	verschiedene

Referenz	Inzidenzrate (Fälle pro 100.000 Einwohner:innen pro Jahr)	Erkrankung	Region/Land
Griesshammer 2023; Tefferi 2000 (Review)	0,5 – 1,5	PMF	Basierend auf Angaben aus den USA und dem UK, 1976 – 1997
Orphanet 2019, 2020	1,0	PMF	nicht berichtet
Spanne aus allen Quellen			
0,1 – 2,0 pro 100.000 Einwohner:innen pro Jahr			
Hinweis: Alle Angaben gerundet auf eine Nachkommastelle Abkürzungen: HMRN: Haematological Malignancy Research Network; MF: Myelofibrose; PMF: Primäre Myelofibrose; Post-ET-MF: Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose; Post-PV-MF: Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose.			

Unter Verwendung der **Spanne von 0,1 bis 2,0 Fällen pro 100.000 Einwohner:innen pro Jahr** für die Inzidenz der Myelofibrose gemäß Literatur und der prognostizierten Wohnbevölkerung in Deutschland für das Jahr 2024 (83.470.000 Einwohner:innen (Destatis 2024)) ergibt sich eine Spanne von **83 bis 1.669 Neuerkrankungen pro Jahr**.

Prävalenz der Myelofibrose

Zur Prävalenz der Myelofibrose wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt.

Für die Prävalenz der Myelofibrose in Deutschland liegen keine umfassenden und ausreichend aktuellen Zahlen vor. Vor allem in der internationalen Literatur finden sich verschiedene Abschätzungen zur Prävalenz der Myelofibrose, wobei sich die Untersuchungen unter anderem in der Methodik, dem Erfassungszeitraum, der Region und der Art der Erkrankung (PMF oder Myelofibrose ohne Einschränkung auf PMF) unterscheiden. Für Myelofibrose werden in der Literatur Prävalenzraten zwischen 0,5 und 11 Fällen pro 100.000 Einwohner:innen berichtet (siehe Tabelle 3-6). Es sind keine erheblichen Unterschiede zwischen verschiedenen Weltregionen ersichtlich, sodass angenommen wird, dass die Werte auf Deutschland übertragbar sind.

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

Tabelle 3-6: Angaben zur Prävalenz der Myelofibrose

Referenz	Prävalenzrate (Fälle pro 100.000 Einwohner:innen)	Erkrankung	Region/Land
Deutschland			
Analyse zur Prävalenzbestimmung von erwachsenen Patient:innen mit Myelofibrose (OncologyInformationService 2020)	8,0	Myelofibrose (PMF, Post-PV-MF, Post-ET-MF)	Deutschland
Junker 2023	11,0	MF	Deutschland
Europa			
Moulard 2012	0,5	MF	EU, RARECARE-Projekt
Moulard 2012	0,5 – 9,0	MF	EU
Moulard 2012	0,9	MF	UK, THIN Database
HMRN 2024b	1,8 – 3,2 ^a	MF	UK
Roaldsnes 2017	3,0	MF	Norwegen
EMA 2020a, 2020b, 2020c	5,0	PMF + Post-PV-MF + Post-ET-MF	EU
EMA 2016a	6,0	MF	EU
EMA 2016b	< 10	MF	EU
Rest der Welt			
Byun 2017	0,7	PMF	Südkorea
Mehta 2014	1,3 – 2,3	PMF	USA
Tang 2023	2,5	MF	Malaysia
Mehta 2014	2,1 – 3,8	PMF + Post-PV-MF + Post-ET-MF	USA
Weltweit oder Region nicht spezifiziert			
Orphanet 2019	1,0 – 9,0	PMF	nicht berichtet
Anderson 2014	1,8 – 4,1	PMF	verschiedene
Titmarsh 2014	1,8 – 4,1	PMF	verschiedene
Orphanet 2020	3,0	PMF	nicht berichtet
Spanne aus allen Quellen			
0,5 – 11,0 pro 100.000 Einwohner:innen			
Hinweis: Alle Angaben gerundet auf eine Nachkommastelle a: 3-Jahres-Prävalenz und 10-Jahres-Prävalenz Abkürzungen: HMRN: Haematological Malignancy Research Network; MF: Myelofibrose; PMF: Primäre Myelofibrose; Post-ET-MF: Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose; Post-PV-MF: Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose.			

Unter Verwendung der **Spanne von 0,5 bis 11,0 Fällen pro 100.000 Einwohner:innen** für die Prävalenz der Myelofibrose gemäß Literatur und der prognostizierten Wohnbevölkerung in Deutschland für 2024 (83.470.00 Einwohner:innen (Destatis 2024)) ergibt sich eine Spanne von **417 bis 9.182 MF-Patient:innen**.

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

Versorgungsforschungsanalyse

Zur Abschätzung der Prävalenz der Myelofibrose in Deutschland hat die Celgene GmbH¹ eine Versorgungsforschungsanalyse in Auftrag gegeben. Auf Basis einer für Deutschland repräsentativen Stichprobe von 504 erwachsenen MF-Patient:innen aus 48 versorgungsrelevanten Zentren wurde eine Prävalenz der Myelofibrose in Deutschland im Erhebungsjahr 2020 von **6.629 Patient:innen** ermittelt. Dies entspricht einer Prävalenzrate von acht Fällen pro 100.000 Einwohner:innen (OncologyInformationService 2020). Die Zahl liegt im oberen Bereich der Spanne, die aus der Literatur ermittelt wurde (siehe Tabelle 3-6).

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

Alters- und geschlechtsspezifische Angaben zur Myelofibrose

Die Myelofibrose betrifft vornehmlich Patient:innen in fortgeschrittenen Alter (siehe Tabelle 3-7). Gemäß der Literatur liegt das mittlere Erkrankungsalter in Europa je nach Quelle zwischen 61 und 72 Jahren. Männer sind etwas häufiger von der Erkrankung betroffen als Frauen (Anteil männlicher Patienten: 54 bis 65 %) (siehe Tabelle 3-7). Die deutsche DGHO-Leitlinie zur Behandlung der PMF verweist auf ähnliche Werte. Das mittlere Alter von MF-Patient:innen liegt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 65 Jahren. Auch in Deutschland sind Männer, laut der DGHO-Leitlinie, mit einem Anteil von 65 % häufiger betroffen als Frauen (Griesshammer et al. 2023). In Tabelle 3-7 sind Daten aus deutschen und internationalen Publikationen aufgelistet, in denen jeweils für ein großes Patientenkollektiv (über 100 Patient:innen) Angaben zum medianen Alter und zur Geschlechterverteilung berichtet werden. Es sind keine erheblichen Unterschiede zwischen verschiedenen Weltregionen ersichtlich, sodass angenommen wird, dass die internationalen Werte auf Deutschland übertragbar sind.

Die für Deutschland repräsentative Stichprobe in der Versorgungsforschungsanalyse zur Prävalenzbestimmung von erwachsenen Patient:innen mit Myelofibrose bestätigt dies. Bei den

504 MF-Patient:innen in der Stichprobe betrug das mediane Erkrankungsalter 70 Jahre, der Anteil der Männer belief sich auf 65 % (OncologyInformationService 2020).

Tabelle 3-7: Geschlechterverteilung und medianes Erkrankungsalter für Myelofibrose

Referenz ^a	Medianes Alter (Jahre)	Anteil Männer	Erkrankung	Region/Land	N
Deutschland					
Junker 2023	68	54 %	MF	Deutschland	371
Neuser 2023	72	57 %	PMF	Deutschland	775
Analyse zur Prävalenzbestimmung von erwachsenen Patient:innen mit Myelofibrose (OncologyInformationService 2020)	70	65 %	MF (PMF, Post-PV-MF, Post-ET-MF)	Deutschland	504
Europa					
Vannucchi 2013	61	61 %	PMF	Europa	483
Cervantes 2009	64	59 %	PMF	Frankreich, UK, Italien, Spanien,	1.054
Cervantes 2012	66	59 %	PMF	Frankreich, UK, Italien, Spanien,	802
Slot 2021	67	64 %	PMF	Niederlande	1.913
Mosquera-Orgueira 2023	69	60 – 62 %	MF	Spanien	1.386
Landgren 2008	69	55 %	MF	Schweden	1.172
Mead 2019	70	nicht berichtet	MF	UK	200
Muro 2017	71	59 %	PMF	Latium/Italien	214
Roaldsnes 2017	72	58 %	MF	Norwegen	427
Devos 2015	nicht berichtet ^b .	54 %	MF	Belgien	250
Rest der Welt					
Vannucchi 2013	63	65 %	PMF	USA	396
Tefferi 2012	65	62 %	PMF	USA	1.000
Masarova 2018	65	61 %	MF	USA	1.269
Mitra 2013	66	63 %	MF	USA	180
Masarova 2022	66	64 %	MF	USA	844
Yi 2014	67 (Mittelwert)	64 %	PMF	USA	490

Referenz ^a	Medianes Alter (Jahre)	Anteil Männer	Erkrankung	Region/Land	N
Srouf 2016	70	65 % ^c	PMF	USA	2.988
Hinweis: Alle Angaben gerundet auf ganze Zahlen					
a: Vollpublikationen mit einem repräsentativen Patientenkollektiv von mindestens 100 Patient:innen (ohne klinische Studien)					
b: In der Publikation berichtet: 61 % der Patient:innen über 65 Jahre					
c: In der Publikation berichtet: Verhältnis Männer zu Frauen: 1,82					
Abkürzungen: MF: Myelofibrose; PMF: Primäre Myelofibrose; Post-ET-MF: Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose; Post-PV-MF: Post Polycythaemia Vera-Myelofibrose.					

Unsicherheit

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

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

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls 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 sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Fedratinib (Inrebic®)	718 – 1206	640 – 1.712
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PMF: Primäre Myelofibrose; Post-ET-MF: Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose; Post-PV-MF: Post Polycythaemia Vera-Myelofibrose.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Fedratinib ist indiziert für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden (BMS 2024). Die bewertungsrelevante Zielpopulation umfasst ausschließlich diejenigen Patient:innen, die bereits mit Ruxolitinib behandelt wurden.

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

Die Anzahl der Patient:innen, die für eine Behandlung mit Fedratinib infrage kommen, wird im Folgenden in mehreren Schritten ermittelt. Dabei wird zunächst die Anzahl der Patient:innen bestimmt, die für das gesamte Anwendungsgebiet von Fedratinib infrage kommen. Anschließend wird aus der Grundgesamtheit die Patientenzahl für diejenigen Patient:innen, die bereits Ruxolitinib erhalten haben, abgeleitet. Abbildung 3-6 zeigt das prinzipielle Vorgehen.

Die Rechenschritte sind auch in einer Excel-Tabelle dargestellt und dem Dossier als Quelle hinzugefügt (BMS 2025). Für die einzelnen Rechenschritte werden die Zahlen nicht gerundet.

Die nicht gerundeten Zahlen sind der Excel-Tabelle zu entnehmen. Im Dossier sind die dargestellten Patientenzahlen jeweils kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet. Daher sind Rundungsdifferenzen im Dossier möglich.

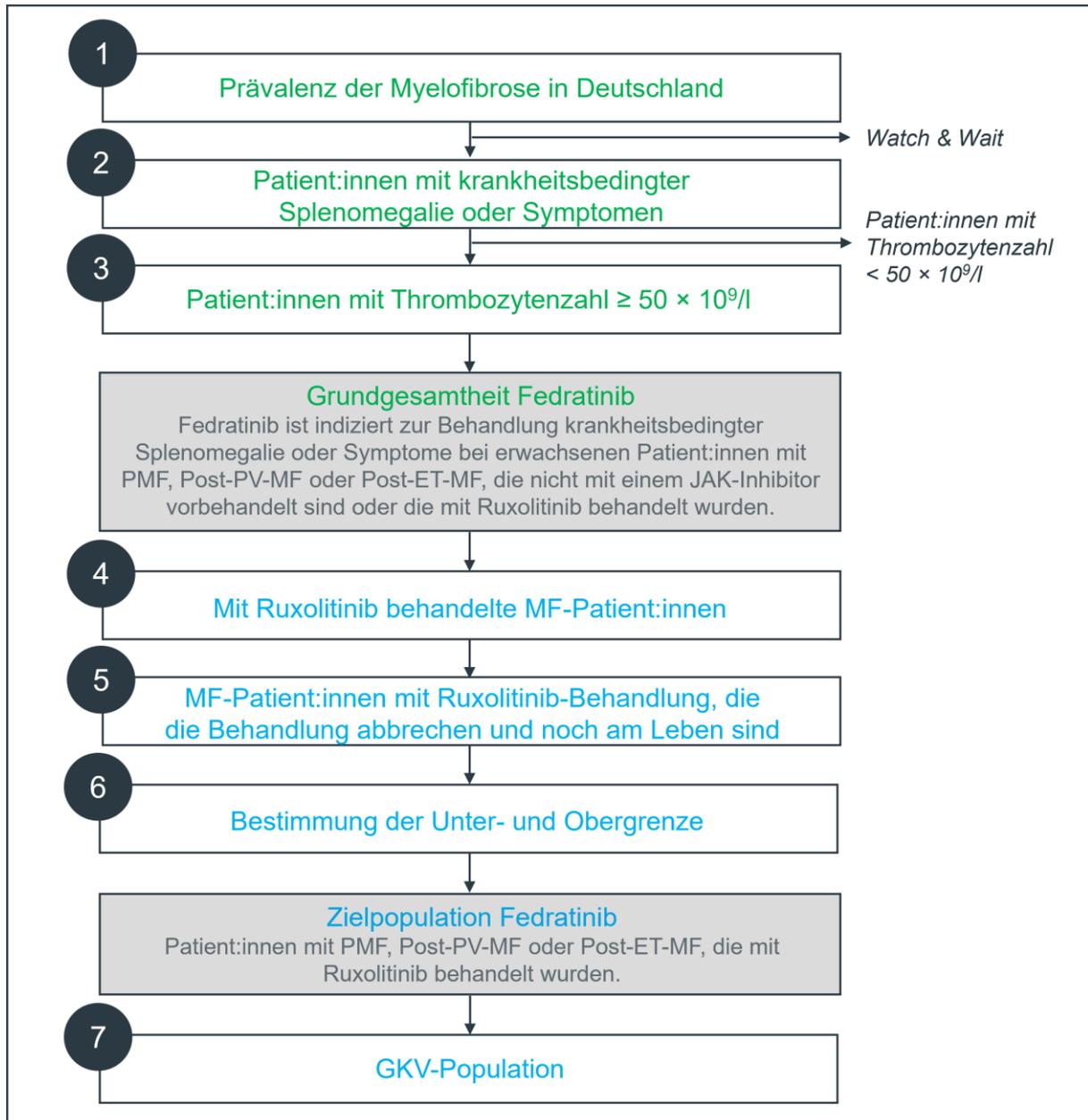


Abbildung 3-6: Herleitung der Zielpopulation für Fedratinib

Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; JAK: Janus-assoziierte Kinase; MF: Myelofibrose; PMF: Primäre Myelofibrose; Post-ET-MF: Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose; Post-PV-MF: Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose.

Quelle: Eigene Darstellung.

Grundgesamtheit Fedratinib (Schritte 1 bis 3)

Um die Grundgesamtheit aller Patient:innen abzuschätzen, die gemäß Fachinformation für eine Behandlung mit Fedratinib infrage kommen, wird auf Basis der Prävalenz der Myelofibrose in

Deutschland im Jahr 2021 (siehe Abschnitt 3.2.3) (Schritt 1) eine Eingrenzung auf die Patient:innen mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen (Schritt 2) sowie mit einer Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9/l$ (Schritt 3) vorgenommen. Nicht berücksichtigt wird die allogene Stammzelltransplantation, da diese Therapieoption nur für wenige MF-Patient:innen infrage kommt und für diese Berechnung als vernachlässigbar anzusehen ist (Griesshammer 2023).

Schritt 1: Prävalenz der Myelofibrose in Deutschland

Die bestverfügbare Abschätzung der Prävalenz der Myelofibrose in Deutschland ist das Ergebnis der Versorgungsforschungsanalyse zur Prävalenzbestimmung von erwachsenen Patient:innen mit Myelofibrose, in der anhand einer repräsentativen Stichprobe für das Jahr 2020 eine Prävalenz von **6.629 Patient:innen** ermittelt wurde (siehe Abschnitt 3.2.3)(OncologyInformationService 2020, Seite 4). Dieser Wert wird weiterhin als aktuell bewertet und den folgenden Berechnungen zugrunde gelegt.

Limitationen Schritt 1

Die im Rahmen der Versorgungsforschungsanalyse ermittelte Abschätzung zur Prävalenz der Myelofibrose in Deutschland stellt die bestverfügbare Grundlage für die Herleitung der Anzahl an Patient:innen in der Zielpopulation dar. Dennoch weist die Versorgungsforschungsanalyse Limitationen auf, die im Folgenden kurz erläutert werden.

Schätzungen zur Prävalenz der Myelofibrose in Deutschland sind grundsätzlich mit Unsicherheit behaftet, da die Datenlage sehr limitiert ist und oft nur einzelne Formen der Myelofibrose berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 3.2.3).

In der Versorgungsforschungsanalyse wurden zudem ausschließlich die International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD)-10-Codes D47.1 (Chronische myeloproliferative Krankheit) und D47.4 (Primäre Myelofibrose) zur Erfassung der MF-Patient:innen als Ausgangsbasis berücksichtigt. Der ICD-10-Code C94.6 (Myelodysplastische und myeloproliferative Krankheit, nicht klassifizierbar) wurde hingegen nicht berücksichtigt, um eine potenzielle Doppelzählung von MF-Patient:innen und die Erfassung unspezifischer Diagnosen zu vermeiden. Es ist davon auszugehen, dass die zugrunde gelegten ICD-Codes D47.1 und D.47.4 die für das Anwendungsgebiet grundsätzlich relevanten Patient:innen repräsentativ erfassen und dass der Anteil möglicherweise nicht berücksichtigter Patient:innen des ICD-10-Code C94.6 die Aussagekraft der Analyse nicht wesentlich beeinträchtigt.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass MF-Patient:innen, die in dem für die Versorgungsforschungsanalyse relevanten Zeithorizont sowohl ambulant als auch stationär behandelt wurden, parallel erfasst wurden. Da die Analyse auf aggregierten Daten beruht und repräsentative Versorgungsstrukturen berücksichtigt, werden die Auswirkungen der parallelen Erfassung auf die ermittelte Prävalenz der Myelofibrose in Deutschland als unwesentlich eingeschätzt. Die systematische Auswahl der Zentren unter Berücksichtigung regionaler Versorgungsstrukturen und die Validierung durch externe Vergleichsdaten stützen die Repräsentativität der erfassten MF-Patient:innen.

Fazit Schritt 1

Für Deutschland wird eine **Prävalenz von 6.629 MF-Patient:innen** angenommen.

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

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

Für diese Patient:innen ist gemäß Leitlinien Watch & Wait die Therapie der Wahl (siehe Abschnitt 3.2.2) (Griesshammer 2023). Der Anteil der MF-Patient:innen mit Watch & Wait spiegelt somit den Anteil der Patient:innen wider, die keine krankheitsbedingte Splenomegalie und keine Symptome aufweisen und daher nicht in das Anwendungsgebiet von Fedratinib fallen.

Gemäß der Versorgungsforschungsanalyse „Analyse zur Prävalenzbestimmung von erwachsenen Patienten mit Myelofibrose“ beläuft sich der Anteil der MF-Patient:innen in Deutschland mit Watch & Wait auf 32 bis 34 % (OncologyInformationService 2020, Seite 8, 18). Eine weitere Quelle für Deutschland ist eine Analyse aus dem MPN-Register der Studienallianz Leukämie (SAL-MPN), in der für 62 von 146 Patient:innen mit PMF, Post-ET-MF oder Post-PV-MF (42,5 %) die Behandlung Watch & Wait war (Kaifie 2016, Seite 6). Zudem liegen Ergebnisse einer in den UK durchgeführten prospektiven Real-World-Studie (REALISM UK) mit 200 MF-Patient:innen vor (Mead 2022, Seite 4). Bei 53,5 % der Patient:innen (107/200) wurde zunächst die Therapieentscheidung Watch & Wait getroffen. Bezogen auf die Zahl der Therapieentscheidungen betrug der Anteil für Watch & Wait 27,6 % (107/388) (Mead 2022, Seite 8, Supplementäre Information Seiten 1-2).

Zusammengenommen liegt somit der Anteil der MF-Patient:innen mit Watch & Wait zwischen 27,6 % und 47,0 %. Entsprechend wird gefolgert, dass der Anteil der MF-Patient:innen mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen (= nicht Watch & Wait) mindestens 53,0 % und höchstens 72,4 % beträgt.

Limitationen Schritt 2

Der Anteil von 27,6 % an MF-Patient:innen bezieht sich auf die Gesamtheit der Therapieentscheidungen im medianen Beobachtungszeitraum der Real-World-Studie REALISM UK und nicht auf die Anzahl der eingeschlossenen MF-Patient:innen. Es kann dennoch davon ausgegangen werden, dass der ermittelte Wert zur Schätzung einer Spanne von MF-Patient:innen, die im Rahmen einer Watch & Wait-Strategie betreut werden, geeignet ist, da die Therapieentscheidungen in der Studie reale Versorgungsmuster in der klinischen Praxis widerspiegeln.

Fazit Schritt 2

Die Anwendung des Anteils von 53,0 bis 72,4 % auf die Zahl von 6.629 MF-Patient:innen in Deutschland (Schritt 1) ergibt **3.513 bis 4.799 MF-Patient:innen** mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen.

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

Gemäß Fachinformation kommt Fedratinib nur für diejenigen MF-Patient:innen mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen infrage, die zu Behandlungsbeginn eine Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9/l$ aufweisen (BMS 2024).

In der Versorgungsforschungsanalyse zur Prävalenzbestimmung von erwachsenen Patient:innen mit Myelofibrose lag zum Zeitpunkt der Diagnose und initialen Therapieentscheidung bei 133 der 6.629 Patient:innen der repräsentativen Stichprobe (2,0 %) die Thrombozytenzahl unter $50 \times 10^9/l$. Für 729 Patient:innen (11,0 %) fehlt eine Angabe zur Thrombozytenzahl, für 5.834 Patient:innen (88,0 %) wurde eine Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9/l$ dokumentiert (OncologyInformationService 2020, Seite 18).

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

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

Referenz	Beschreibung	Patient:innen mit Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$	
		Anzahl (n/N)	Anteil (%)
Analyse zur Prävalenzbestimmung von erwachsenen Patient:innen mit Myelofibrose (OncologyInformationService 2020, Seite 18)	Deutschland (Versorgungsforschungsanalyse)	Minimum: 133/6.629 Maximum ^a : 862/6.629	2,0 – 13,0 %
Alhuraiji 2016, Seite 1	USA (Single-Center Studie)	123/1.109	11,1 %
Devos 2015, Seite 108	Belgien	28/250	11,2 %
Masarova 2018, Seite 3	USA	145/1.269	11,4 %
Sastow 2022, Seite e509	Region nicht spezifiziert	nicht berichtet	11 – 16 %
Mesa 2017, Seite e229	Phase-III-Studie PERSIST-1 (keine Einschränkung zur Thrombozytenzahl)	51/327	15,6 %
Mitra 2013, Seite 895	USA	29/180	16,1 %
Komrokji 2015, Seite 2651	Phase-II-Studie zu Pacritinib (keine Einschränkung zur Thrombozytenzahl)	7/35	20,0 %

Referenz	Beschreibung	Patient:innen mit Thrombozytenzahl <math>< 50 \times 10^9/l</math>	
		Anzahl (n/N)	Anteil (%)
Nutzendossier Ruxolitinib (Novartis Pharma GmbH 2014, Seite 19)	Deutschland (Marktforschung)	nicht berichtet	21,0 %
a: Inkl. Patient:innen ohne Angabe zur Thrombozytenzahl			

Der Anteil der Patient:innen mit ausreichender Thrombozytenzahl für die Behandlung mit Fedratinib ($\geq 50 \times 10^9/l$) beträgt dementsprechend mindestens **79,0 %** und maximal **98,0 %**.

Limitationen Schritt 3

In der Versorgungsforschungsanalyse lagen für 11,0 % der prävalenten erwachsenen MF-Patient:innen keine Daten zur Thrombozytenzahl vor. Es ist daher möglich, dass eine etwas höhere Anzahl an Patient:innen in der Analyse eine Thrombozytenzahl von $< 50 \times 10^9/l$ aufweist. Dieser Anteil ist jedoch als so gering einzustufen, dass er vernachlässigt werden kann. Zudem kann die Validität des auf Basis des Nutzendossiers zu Ruxolitinib herangezogenen Wertes von 21,0 % nicht abschließend beurteilt werden, da eine detaillierte Beschreibung der Studienmethodik fehlt. Auf diese Einschränkung hat auch der G-BA in seiner Dossierbewertung verwiesen (G-BA 2014).

Gemäß Fachinformation zu Fedratinib ist eine Behandlung von Patient:innen mit einer absoluten Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count, ANC) von $< 1,0 \times 10^9/l$ nicht empfohlen (BMS 2024). Der Anteil der Patient:innen mit einer ANC unter diesem Grenzwert wurde in der Versorgungsforschungsanalyse vernachlässigt, da er als so gering einzustufen ist, dass er keinen wesentlichen Einfluss auf die ermittelten Patientenzahlen hätte.

Fazit Schritt 3

Die Anwendung des Anteils von 79,0 bis 98,0 % auf die Zahl von 3.513 bis 4.799 Patient:innen (Schritt 2) ergibt eine Spanne von **2.776 bis 4.703 MF-Patient:innen** mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen, die zu Behandlungsbeginn eine Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9/l$ aufweisen.

Zusammenfassung Grundgesamtheit Fedratinib (Schritte 1 bis 3)

Aus den Schritten 1 bis 3 ergeben sich somit insgesamt **2.776 bis 4.703 Patient:innen**, die für eine Behandlung mit Fedratinib gemäß Fachinformation infrage kommen. Dies stellt die Grundgesamtheit der Zielpopulation für Fedratinib dar.

Im Folgenden werden die Patientenzahlen in der bewertungsrelevanten Zielpopulation abgeschätzt.

Bewertungsrelevante Zielpopulation Fedratinib (Schritte 4 bis 6)

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

Schritt 4: Mit Ruxolitinib behandelte MF-Patient:innen

Um die Zahl der MF-Patient:innen abzuschätzen, die mit Ruxolitinib behandelt werden, wird als Ausgangswert die Angabe aus dem Nutzendossier von 2014 zu Ruxolitinib im Anwendungsgebiet Myelofibrose verwendet (siehe Abschnitt 3.2.3) (Novartis Pharma GmbH 2014). Gemäß dieser Quelle wurde im Dezember 2013 – als Ruxolitinib nur für Myelofibrose zugelassen war – für 1.614 Versicherte in der GKV Ruxolitinib verschrieben. Dies entspricht einem Anteil von 0,0023 % aller am 31.12.2013 in der GKV Versicherten (69.861.000) (BMG 2023, Seite 2). Die Zahl der aktuell mit Ruxolitinib behandelten MF-Patient:innen ergibt sich durch Multiplikation dieses Anteils mit der prognostizierten Wohnbevölkerung in Deutschland für 2024 (83.470.000 Einwohner:innen (Destatis 2024)) und beträgt 1.920.

Limitationen Schritt 4

Genauere Werte liegen nicht vor. Ein Unsicherheitsfaktor ist die lange Zeit seit Markteinführung von Ruxolitinib mit möglicherweise veränderter Marktdurchdringung. Aus aktuellen Verschreibungszahlen für Ruxolitinib lässt sich die Zahl der mit Ruxolitinib behandelten MF-Patient:innen nicht direkt ableiten, denn Ruxolitinib ist inzwischen auch für ein weiteres Anwendungsgebiet zugelassen (erwachsene Patient:innen mit PV, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind) (Novartis Pharma GmbH 2024). Verschreibungsdaten sind nicht nach Diagnose aufgeschlüsselt und eine belastbare Abschätzung, welcher Anteil der Ruxolitinib-Verschreibungen in Deutschland auf das Anwendungsgebiet Myelofibrose entfällt, ist auf Basis verfügbarer Veröffentlichungen nicht möglich.

Fedratinib ist ebenfalls für die Erstlinientherapie zugelassen, was den Anteil der Patient:innen, die Ruxolitinib in der Erstlinientherapie erhalten, möglicherweise leicht verändert. Über die Erfahrung der letzten Jahre nach Zulassung von Fedratinib, verdeutlicht sich, dass der Marktanteil von Fedratinib in der Erstlinientherapie jedoch gering erscheint. Somit ist diese Veränderung für die Beschreibung der Zielpopulation als unwesentlich einzustufen.

Fazit Schritt 4

In Deutschland werden **1.920 MF-Patient:innen** mit Ruxolitinib behandelt.

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

Für eine Abschätzung, welcher Anteil der mit Ruxolitinib behandelten MF-Patient:innen für eine Behandlung mit Fedratinib infrage kommt, wird folgende vereinfachende Annahme getroffen: Zum Zeitpunkt der Markteinführung von Fedratinib kommen all diejenigen mit Ruxolitinib behandelten MF-Patient:innen für eine Behandlung mit Fedratinib infrage, die eine Behandlung mit Ruxolitinib abbrechen – beispielsweise aufgrund von Krankheitsprogress oder UE – und zu diesem Zeitpunkt noch am Leben sind.

Zur Bestimmung des Anteils der Patient:innen, die eine Ruxolitinib-Behandlung abbrechen und zu diesem Zeitpunkt noch am Leben sind, werden Daten aus prospektiven und retrospektiven Studien zu Ruxolitinib herangezogen, in denen ein großes und repräsentatives Patientenkollektiv (mindestens 100 MF-Patient:innen) mit Ruxolitinib behandelt wurde. Als Quellen dienen Vollpublikationen, in denen geeignete Daten veröffentlicht sind (siehe Tabelle 3-10).

Je nach Studie liegt der Anteil der Patient:innen, die die Ruxolitinib-Behandlung abgebrochen haben und noch am Leben sind, zwischen 37,4 % (retrospektive Auswertung der nationalen Krebsregister Schwedens und Norwegens, Schain 2019, Seite 615) und 62,8 % (finale Auswertung der Ruxolitinib-Zulassungsstudie COMFORT-II, Harrison 2016, Supplementäre Information Seite 5-7).

Demnach kommen 37,4 bis 62,8 % der mit Ruxolitinib behandelten MF-Patient:innen unmittelbar für eine Behandlung mit Fedratinib infrage.

Limitationen Schritt 5

Für die Annahme, dass alle MF-Patient:innen die eine Ruxolitinib-Behandlung abbrechen, für die Behandlung mit Fedratinib infrage kommen, bestehen Unsicherheiten in beide Richtungen: Einerseits könnten Patient:innen, die mit Ruxolitinib behandelt werden, eventuell auch aus anderen Gründen (fehlendes oder unzureichendes Ansprechen, Verlust des Ansprechens, Intoleranz) zu Fedratinib wechseln. Andererseits ist es auch denkbar, dass einzelne Patient:innen, die die Behandlung mit Ruxolitinib abbrechen, nicht mehr mit Fedratinib behandelt werden können oder wollen, z. B. aufgrund mangelnder körperlicher Verfassung oder ungünstiger hämatologischer Parameter. Es gibt hierzu jedoch keine praktischen Erfahrungswerte im deutschen Versorgungskontext, keine klinischen Leitlinien und keine belastbaren Zahlen. Daher wird die beschriebene Herangehensweise als geeignet erachtet, um die Zielpopulation für Fedratinib abzuschätzen.

Fazit Schritt 5

Die Anwendung des Anteils von 37,4 bis 62,8 % auf die Zahl von 1.920 Patient:innen (Schritt 4) ergibt eine Spanne von **718 bis 1.206 MF-Patient:innen**, die eine Behandlung mit Ruxolitinib abgebrochen haben und noch am Leben sind.

Tabelle 3-10: Studiendaten zu MF-Patient:innen, die eine Behandlung mit Ruxolitinib abgebrochen haben und noch am Leben sind

Studie/ Referenz ^a	Studientyp	Anzahl der mit Ruxolitinib behandelten Patient:innen	Anzahl der Patient:innen, die weiterhin mit Ruxolitinib behandelt werden ^b	Todesfälle (Grund für Behandlungs- abbruch: Tod)	Patient:innen, die die Ruxolitinib- Behandlung abgebrochen haben und noch am Leben sind	
					Anzahl	Anteil (%)
Schain 2019, Seite 615	Retrospektive populations- basierte Studie (Schweden, Norwegen)	190	95	24	71	37,4 %
JUMP (Al-Ali 2020, Seite 4)	Phase-IIIb- Studie, Expanded Access (global)	2.233	1.283	101	849	38,0 %
Palandri 2020a, Seite 4	Retrospektive Beobachtungs- studie, multi- zentrisch (Europa)	524	256	50	218	41,6 %
Kuykendall 2018, Seite 438	Retrospektive Analyse, monozentrisch (USA)	145	58	23	64	44,1 %
Newberry 2017, Seite 1126	Retrospektiver Chart-Review nach Phase-I/ II-Studie INCB18424- 251 (USA)	107	21	30	56	52,3 %
COMFORT-I (Verstovsek 2017, Seite 4) ^c	RCT (Phase-III), finale Analyse	266	71	48	147	55,3 %

Studie/ Referenz ^a	Studientyp	Anzahl der mit Ruxolitinib behandelten Patient:innen	Anzahl der Patient:innen, die weiterhin mit Ruxolitinib behandelt werden ^b	Todesfälle (Grund für Behandlungs- abbruch: Tod)	Patient:innen, die die Ruxolitinib- Behandlung abgebrochen haben und noch am Leben sind	
					Anzahl	Anteil (%)
COMFORT-II (Harrison 2016, Supplementär e Information Seiten 5 - 7) ^c	RCT (Phase-III), finale Analyse	191	50	21	120	62,8 %

a: Kriterien zur Auswahl der Studien:

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

b: Zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts

c: Inkl. Patient:innen aus dem Kontrollarm mit Cross-over auf Ruxolitinib

Abkürzungen: MF: Myelofibrose; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).

Schritt 6: Bestimmung der Unter- und Obergrenze der MF-Patient:innen, die mit Ruxolitinib behandelt wurden

Aus Schritt 5 ergibt sich, dass mindestens **718 MF-Patient:innen**, die mit Ruxolitinib behandelt werden, die Behandlung mit Ruxolitinib abbrechen und noch am Leben sind und somit für eine Behandlung mit Fedratinib infrage kommen. Damit stellt diese Zahl die **Untergrenze** für die Population der MF-Patient:innen, die bereits mit Ruxolitinib behandelt wurden, dar.

In Schritt 4 ist dargestellt, dass derzeit **1.920 MF-Patient:innen** mit Ruxolitinib behandelt werden. Diese Zahl stellt die **Obergrenze** für die Population der MF-Patient:innen, die bereits mit Ruxolitinib behandelt wurden dar und gilt unter der Annahme, dass alle Patient:innen unter Ruxolitinib sofort zu Fedratinib wechseln und für die Anwendung von Fedratinib geeignet sind.

Fazit Schritt 6

Die Population der MF-Patient:innen in Deutschland, die bereits mit Ruxolitinib behandelt wurden und für Fedratinib infrage kommen umfasst **718 bis 1.920 Patient:innen**.

Schritt 7: Anteil der Patient:innen in der GKV

Im letzten Schritt wird für die Population der MF-Patient:innen mit vorheriger Ruxolitinib-Therapie der Anteil der Patient:innen bestimmt, die in der GKV versichert sind.

Der Anteil der Personen in Deutschland, die in der GKV versichert sind, betrug im Jahr 2024 89,2 %. Der Prozentsatz errechnet sich aus der Gesamtzahl der GKV-Versicherten im März 2024 dividiert durch die Wohnbevölkerung in Deutschland zum 31.03.2024: 74.453.522/83.470.000 (BMG 2024; Destatis 2024).

Bei Anwendung des Prozentsatzes von 89,2 % auf die oben ermittelten Patientenzahlen ergeben sich folgende Spannen für die Patientenzahlen in der GKV:

- Für die **Grundgesamtheit** (Basis: Ergebnis aus Schritt 3): **2.476 bis 4.195**
- Für die bewertungsrelevante **Zielpopulation** (Basis: Ergebnis aus Schritt 6): **640 bis 1.712 Patient:innen**

Zusammenfassung

In Tabelle 3-11 sind die Rechenschritte und Ergebnisse zusammengefasst, über die die Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation für Fedratinib abgeschätzt wird.

Tabelle 3-11: Berechnung der Zielpopulation von Fedratinib

#	Beschreibung		Anzahl Patient:innen
Grundgesamtheit Fedratinib			
1	Prävalenz der Myelofibrose		6.629
2	Eingrenzung auf MF-Patient:innen mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen	nicht Watch & Wait: 53,0 – 72,4 %	3.513 – 4.799
3	Eingrenzung auf MF-Patient:innen mit Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/l$	79,0 – 98,0 %	2.776 – 4.703
Grundgesamtheit Fedratinib			2.776 – 4.703
7	GKV-Anteil	89,2 %	2.476 – 4.195
Zielpopulation (MF-Patient:innen, die mit Ruxolitinib behandelt wurden)			
4	Mit Ruxolitinib behandelte MF-Patient:innen	0,0023 %	1.920
5	MF-Patient:innen mit Ruxolitinib-Behandlung, die die Behandlung abbrechen und noch am Leben sind	37,4 – 62,8 %	718 – 1.206
6	Bestimmung der Unter- und Obergrenze	Obergrenze: alle mit Ruxolitinib behandelten MF-Patient:innen (Schritt 4)	718 – 1.920
MF-Patient:innen, die mit Ruxolitinib behandelt wurden			718 – 1.920
7	GKV-Anteil	89,2 %	640 – 1.712
Hinweis: Für die einzelnen Rechenschritte werden die Zahlen in der dazugehörigen Excel-Datei nicht gerundet. Im Dossier sind die dargestellten Patientenzahlen jedoch jeweils kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet. Daher sind Rundungsdifferenzen möglich. Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MF: Myelofibrose.			

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

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

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

Für die kommenden Jahre wird vereinfachend davon ausgegangen, dass sich die Fallzahlen weiterhin innerhalb dieser Spanne bewegen (siehe Tabelle 3-12). Diese Vereinfachung gilt unter der Annahme, dass sich die Inzidenz- und Prävalenzraten der Myelofibrose sowie die Bevölkerungszahl in den nächsten Jahren nicht wesentlich verändern werden. Da keine wesentlichen Änderungen bei der Inzidenz, Prävalenz oder der Anzahl der GKV-Versicherten zu erwartet sind, ist auch von einer konstanten Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation auszugehen. Längerfristig ist aufgrund des demografischen Wandels (Alterung der Gesellschaft) mit höheren Fallzahlen zu rechnen, da die Myelofibrose eine Krankheit des fortgeschrittenen Alters ist.

Tabelle 3-12: Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz der Myelofibrose und der Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation für die Jahre 2025 bis 2030

Jahr	Inzidenz ^a	Prävalenz ^b	GKV-Zielpopulation ^c
2025	85 – 1.693	6.629 (423 – 9.314)	640 – 1.712
2026	85 – 1.693	6.629 (423 – 9.314)	640 – 1.712
2027	85 – 1.693	6.629 (423 – 9.314)	640 – 1.712
2028	85 – 1.693	6.629 (423 – 9.314)	640 – 1.712
2029	85 – 1.693	6.629 (423 – 9.314)	640 – 1.712
2030	85 – 1.693	6.629 (423 – 9.314)	640 – 1.712

a: Fortschreibung der im Abschnitt 3.2.3 anhand der Literatur ermittelten Werte auf die folgenden Jahre
b: Fortschreibung der im Abschnitt 3.2.3 dargestellten Werte auf die folgenden Jahre: Plausibelster Wert aus der Versorgungsforschungsanalyse zur Prävalenzbestimmung von erwachsenen Patient:innen mit Myelofibrose (OncologyInformationService 2020); Spanne ermittelt anhand der Literatur.
c: Fortschreibung der im Abschnitt 3.2.4 dargestellten Werte auf die folgenden Jahre
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Fedratinib (Inrebic®)	Erwachsene Patient:innen mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die mit Ruxolitinib behandelt wurden.	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	640 – 1.712
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PMF: Primäre Myelofibrose; Post-PV-MF: Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose; Post-ET-MF: Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose.			

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

Die Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation (vgl. Abschnitt 3.2.4). Aus der in Modul 4 A dargestellten Evidenz ergibt sich für Fedratinib im Anwendungsgebiet der erwachsenen Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fedratinib gegenüber BAT.

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 beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung

der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Es wurde keine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt.

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

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

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

Um Angaben aus dem deutschen Versorgungsalltag zu ermitteln, wurde von der Celgene GmbH¹ die Versorgungsforschungsanalyse „Analyse zur Prävalenzbestimmung von erwachsenen Patienten mit Myelofibrose“ in Auftrag gegeben (OncologyInformationService 2020).

Die verwendeten Quellen sind jeweils an entsprechender Stelle referenziert.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Al-Ali H. K., Griesshammer M., Foltz L. et al. 2020. *Primary analysis of JUMP, a phase 3b, expanded-access study evaluating the safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis, including those with low platelet counts*. *British Journal of Haematology* 189 (5), S. 888–903.
2. Alhurairi A., Masarova L., Bose P. et al. 2016. *Clinical features and outcome of patients with poor-prognosis myelofibrosis based on platelet count $<50 \times 10^9/L$: A single-center experience in 1100 myelofibrosis patients*. *Journal of Clinical Oncology* 34 (15_suppl), S. 7068.
3. Anderson L. A. und McMullin M. F. 2014. *Epidemiology of MPN: what do we know?* *Current Hematologic Malignancy Reports* 9 (4), S. 340–349.
4. Araki M., Yang Y., Masubuchi N. et al. 2016. *Activation of the thrombopoietin receptor by mutant calreticulin in CALR-mutant myeloproliferative neoplasms*. *Blood* 127 (10), S. 1307–1316.
5. Arber D. A., Orazi A., Hasserjian R. et al. 2016. *The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia*. *Blood* 127 (20), S. 2391–2405.
6. Barbui T. 2012. *How to manage children and young adults with myeloproliferative neoplasms*. *Leukemia* 26 (7), S. 1452–1457.
7. Barbui T., Masciulli A., Scarano M. et al. 2014. *Towards a Better Understanding of Epidemiology, Survival and Treatment in Myeloproliferative Neoplasms: Results of the European Leukemianet Registry (ERNEST study)*. *Blood* 124 (21), S. 1849.
8. Barbui T., Tefferi A., Vannucchi A. M. et al. 2018a. *Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet*. *Leukemia* 32 (5), S. 1057–1069.
9. Barbui T., Thiele J., Gisslinger H. et al. 2018b. *The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion*. *Blood Cancer J* 8 (2), S. 15.
10. Barosi G., Mesa R. A., Thiele J. et al. 2008. *Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the international working group for myelofibrosis research and treatment*. *Leukemia* 22 (2), S. 437–438.
11. Bhagwat N., Levine R. L. und Koppikar P. 2013. *Sensitivity and resistance of JAK2 inhibitors to myeloproliferative neoplasms*. *International Journal of Hematology* 97 (6), S. 695–702.

12. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2024. *Inrebic® 100 mg Hartkapseln. Mai 2024 (Stand der Fachinformation)*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 15.01.2025.
13. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2025. *Nutzendossier Fedratinib: Berechnung der Zielpopulation*. Data on file.
14. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2023. *Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Aug 2023*. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2023Bund_August_2023.pdf, abgerufen am: 28.01.2025.
15. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2024. *Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand*. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2024.pdf, abgerufen am: 22.01.2025.
16. Byun J. M., Kim Y. J., Youk T. et al. 2017. *Real world epidemiology of myeloproliferative neoplasms: a population based study in Korea 2004-2013*. *Annals of Hematology* 96 (3), S. 373–381.
17. Cabagnols X., Defour J. P., Ugo V. et al. 2015. *Differential association of calreticulin type 1 and type 2 mutations with myelofibrosis and essential thrombocytemia: relevance for disease evolution*. *Leukemia* 29 (1), S. 249–252.
18. Cervantes F., Dupriez B., Passamonti F. et al. 2012. *Improving survival trends in primary myelofibrosis: an international study*. *Journal of Clinical Oncology* 30 (24), S. 2981–2987.
19. Cervantes F., Dupriez B., Pereira A. et al. 2009. *New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment*. *Blood* 113 (13), S. 2895–2901.
20. Cervantes F., Tassies D., Salgado C. et al. 1991. *Acute transformation in nonleukemic chronic myeloproliferative disorders: actuarial probability and main characteristics in a series of 218 patients*. *Acta Haematologica* 85 (3), S. 124–127.
21. Cervantes F., Vannucchi A. M., Kiladjan J. J. et al. 2013. *Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis*. *Blood* 122 (25), S. 4047–4053.
22. Chachoua I., Pecquet C., El-Khoury M. et al. 2016. *Thrombopoietin receptor activation by myeloproliferative neoplasm associated calreticulin mutants*. *Blood* 127 (10), S. 1325–1335.
23. Coltro G., Mannelli F., Vergoni F. et al. 2020. *Extramedullary blastic transformation of primary myelofibrosis in the form of disseminated myeloid sarcoma: a case report and review of the literature*. *Clinical and experimental medicine* 20 (2), S. 313–320.

24. Crodel C. C., Jentsch-Ullrich K., Koschmieder S. et al. 2020. *Frequency of infections in 948 MPN patients: a prospective multicenter patient-reported pilot study*. *Leukemia* 34 (7), S. 1949–1953.
25. Deadmond M. A. und Smith-Gagen J. A. 2015. *Changing incidence of myeloproliferative neoplasms: trends and subgroup risk profiles in the USA, 1973-2011*. *Journal of Cancer Research Clinical Oncology* 141 (12), S. 2131–2138.
26. Desterke C., Martinaud C., Ruzehaji N. et al. 2015. *Inflammation as a Keystone of Bone Marrow Stroma Alterations in Primary Myelofibrosis*. *Mediators Inflammatory* 2015 (2015), S. 1–16.
27. Devos T., Zachee P., Bron D. et al. 2015. *Myelofibrosis patients in Belgium: disease characteristics*. *Acta Clinica Belgica* 70 (2), S. 105–111.
28. Döhner H., Estey E., Grimwade D. et al. 2017. *Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel*. *Blood* 129 (4), S. 424–447.
29. Döhner H., Weisdorf D. J. und Bloomfield C. D. 2015. *Acute Myeloid Leukemia*. *The New England Journal of Medicine* 373 (12), S. 1136–1152.
30. European Medicines Agency (EMA) 2016a. *Public summary of opinion on orphan designation Imetelstat sodium for the treatment of myelofibrosis*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/15/1593-public-summary-opinion-orphan-designation-imetelstat-sodium-treatment-myelofibrosis_en.pdf, abgerufen am: 04.12.2024.
31. European Medicines Agency (EMA) 2016b. *Public summary of opinion on orphan designation: N-[(2S)-5-[[[(1R, 2S)-2-(4-fluorophenyl)cyclopropyl]amino]-1-(4methylpiperazin-1-yl)-1-oxopentan-2-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzamide, bis-tosylate salt for the treatment of myelofibrosis*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/16/1757-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-n-2s-5-1r-2s-2-4_en.pdf, abgerufen am: 04.12.2024.
32. European Medicines Agency (EMA) 2020a. *Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of marketing authorisation of a designated orphan medicinal product: Inrebic (INN Fedratinib), orphan condition: Treatment of post-essential thrombocythaemia myelofibrosis, orphan designation number: EU/3/10/810. 16 December 2020 EU/3/10/810*. Data on File.
33. European Medicines Agency (EMA) 2020b. *Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of marketing authorisation of a designated orphan medicinal product: Inrebic (INN Fedratinib), orphan condition: Treatment of post-polycythaemia vera myelofibrosis, orphan designation number: EU/3/10/811. 16 December 2020 EU/3/10/811*. Data on File.
34. European Medicines Agency (EMA) 2020c. *Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of marketing*

- authorisation of a designated orphan medicinal product: Inrebic (INN Fedratinib), orphan condition: Treatment of primary myelofibrosis, orphan designation number: EU/3/10/794. 16 December 2020 EU/3/10/794. Data on File.*
35. Feliciano J., Yang Y., Lu M. et al. 2016. *Burden of cytopenias among myelofibrosis patients.* Journal of Clinical Oncology 34 (15_suppl), S. e18260-e18260.
 36. Gagelmann N., Ditschkowski M., Bogdanov R. et al. 2019. *Comprehensive clinical-molecular transplant scoring system for myelofibrosis undergoing stem cell transplantation.* Blood 133 (20), S. 2233–2242.
 37. Gangat N., Caramazza D., Vaidya R. et al. 2011. *DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status.* Journal of Clinical Oncology 29 (4), S. 392–397.
 38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ruxolitinib. Beschluss vom 6. November 2014.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2090/2014-11-06_AM-RL-XII_Ruxolitinib_2014-05-15-D-108_BAnz.pdf, abgerufen am: 15.01.2025.
 39. Gerds A., Su D., Martynova A. et al. 2018. *Ruxolitinib Rechallenge Can Improve Constitutional Symptoms and Splenomegaly in Patients With Myelofibrosis: A Case Series.* Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 18 (11), S. e463-e468.
 40. Girodon F., Bonicelli G., Schaeffer C. et al. 2009. *Significant increase in the apparent incidence of essential thrombocythemia related to new WHO diagnostic criteria: a population-based study.* Haematologica 94 (6), S. 865–869.
 41. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) 2024. *Omjjara Filmtabletten. Januar 2024 (Stand der Fachinformation).* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 13.01.2025.
 42. Griesshammer M., Baerlocher G. M., Döhner K. et al. 2023. *Leitlinie ICD-10 D47.1 Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen: Primäre Myelofibrose (PMF).* Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/primaere-myelofibrose-pmf/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 13.01.2025.
 43. Griesshammer M. und Sadjadian P. 2017. *The BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms: a review of JAK inhibitors in the therapeutic armamentarium.* Expert Opinion Pharmacotherapy 18 (18), S. 1929–1938.
 44. Grinfeld J., Nangalia J., Baxter E. J. et al. 2018. *Classification and Personalized Prognosis in Myeloproliferative Neoplasms.* The New England Journal of Medicine 379 (15), S. 1416–1430.

45. Guglielmelli P., Lasho T. L., Rotunno G. et al. 2018. *MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients With Primary Myelofibrosis*. *Journal of Clinical Oncology* 36 (4), S. 310–318.
46. Gupta V., Cerquozzi S., Foltz L. et al. 2020. *Patterns of Ruxolitinib Therapy Failure and Its Management in Myelofibrosis: Perspectives of the Canadian Myeloproliferative Neoplasm Group*. *JCO Oncology Practice* 16 (7), S. 351–359.
47. Haematological Malignancy Research Network (HMRN) 2024a. *Incidence of haematological malignancies in the UK*. Verfügbar unter: <https://www.hmrn.org/statistics/incidence>, abgerufen am: 04.12.2024.
48. Haematological Malignancy Research Network (HMRN) 2024b. *Prevalence of haematological malignancies in the UK*. Verfügbar unter: <https://www.hmrn.org/statistics/prevalence>, abgerufen am: 04.12.2024.
49. Harrison C., Kiladjian J. J., Al-Ali H. K. et al. 2012. *JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis*. *The New England Journal of Medicine* 366 (9), S. 787–798.
50. Harrison C. N., Koschmieder S., Foltz L. et al. 2017a. *The impact of myeloproliferative neoplasms (MPNs) on patient quality of life and productivity: results from the international MPN Landmark survey*. *Annals of Hematology* 96 (10), S. 1653–1665.
51. Harrison C. N., Mesa R., Talpaz M. et al. 2023. *Efficacy and Safety of Fedratinib in Patients with Myelofibrosis Previously Treated with Ruxolitinib: Results from the Phase 3 Randomized FREEDOM2 Study*. *Blood* 142 (Supplement 1), S. 3204.
52. Harrison C. N., Mesa R., Talpaz M. et al. 2024. *Efficacy and safety of fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (FREEDOM2): results from a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial*. *The Lancet Haematology* 11 (10), S. e729-e740.
53. Harrison C. N., Mesa R. A., Kiladjian J. J. et al. 2013. *Health-related quality of life and symptoms in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib versus best available therapy*. *British Journal of Haematology* 162 (2), S. 229–239.
54. Harrison C. N., Schaap N. und Mesa R. A. 2020a. *Management of myelofibrosis after ruxolitinib failure*. *Annals of Hematology* 99 (6), S. 1177–1191.
55. Harrison C. N., Schaap N., Vannucchi A. M. et al. 2017b. *Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study*. *The Lancet: Haematology* 4 (7), S. e317-e324.
56. Harrison C. N., Schaap N., Vannucchi A. M. et al. 2020b. *Fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: An updated analysis of the JAKARTA2 study using stringent criteria for ruxolitinib failure*. *American Journal of Hematology* 95 (6), S. 594–603.

57. Harrison C. N., Schaap N., Vannucchi A. M. et al. 2021. *Fedratinib Improves Myelofibrosis-related Symptoms and Health-related Quality of Life in Patients with Myelofibrosis Previously Treated with Ruxolitinib: Patient-reported Outcomes from the Phase II JAKARTA2 Trial*. *HemaSphere* 5 (5), S. e562.
58. Harrison C. N., Schaap N., Vannucchi A. M. et al. 2022. *Safety and efficacy of fedratinib, a selective oral inhibitor of Janus kinase-2 (JAK2), in patients with myelofibrosis and low pretreatment platelet counts*. *Br J Haematol* 198 (2), S. 317–327.
59. Harrison C. N., Vannucchi A. M., Kiladjan J. J. et al. 2016. *Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis*. *Leukemia* 30 (8), S. 1701–1707.
60. Harrison C. N., Vannucchi A. M., Platzbecker U. et al. 2018. *Momelotinib versus best available therapy in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (SIMPLIFY 2): a randomised, open-label, phase 3 trial*. *The Lancet Haematology* 5 (2), S. e73-e81.
61. Hemminki K., Zhang H., Sundquist J. et al. 2009. *Myeloproliferative disorders in Sweden: Incidence trends and multiple tumors*. *Leukemia Research* 33 (3), S. e14-6.
62. Heppner J., Nguyen L. T., Guo M. et al. 2019. *Incidence of myeloproliferative neoplasms in Calgary, Alberta, Canada*. *BMC Res Notes* 12 (1), S. 286.
63. Hofmann I. 2015. *Myeloproliferative Neoplasms in Children*. *Journal of Hematopathology* 8 (3), S. 143–157.
64. Hubbard S. R. 2018. *Mechanistic Insights into Regulation of JAK2 Tyrosine Kinase*. *Frontiers Endocrinology* 8 (n.a.), S. 361.
65. Hulcrantz M., Ravn Landtblom A., Andreasson B. et al. 2020. *Incidence of myeloproliferative neoplasms - trends by subgroup and age in a population-based study in Sweden*. *J Intern Med* 287 (4), S. 448–454.
66. Hulcrantz M., Wilkes S. R., Kristinsson S. Y. et al. 2015. *Risk and Cause of Death in Patients Diagnosed With Myeloproliferative Neoplasms in Sweden Between 1973 and 2005: A Population-Based Study*. *Journal of Clinical Oncology* 33 (20), S. 2288–2295.
67. Iurlo A., Cattaneo D. und Gianelli U. 2019. *Blast Transformation in Myeloproliferative Neoplasms: Risk Factors, Biological Findings, and Targeted Therapeutic Options*. *International Journal of Molecular Sciences* 20 (8), S. 1839.
68. Johansson P., Kutti J., Andreasson B. et al. 2004. *Trends in the incidence of chronic Philadelphia chromosome negative (Ph-) myeloproliferative disorders in the city of Goteborg, Sweden, during 1983-99*. *Journal of Internal Medicine* 256 (2), S. 161–165.
69. Junker S., Slowley A., Göthert J. et al. 2023. *Incidence and Prevalence of Myelofibrosis in Germany: A Retrospective Claims Data Analysis*. *HemaSphere* 7 (S3), S. 4216–4217.
70. Kaifie A., Kirschner M., Wolf D. et al. 2016. *Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): analysis from the German SAL-MPN-registry*. *Journal of Hematology and Oncology* 9 (n.a.), S. 18.

71. Keohane C., Radia D. H. und Harrison C. N. 2013. *Treatment and management of myelofibrosis in the era of JAK inhibitors*. *Biologics* 7 (n.a.), S. 189–198.
72. Kesarwani M., Huber E., Kincaid Z. et al. 2015. *Targeting substrate-site in Jak2 kinase prevents emergence of genetic resistance*. *Scientific Reports* 5 (n.a.), S. 14538.
73. Khan M., Siddiqi R. und Gangat N. 2017. *Therapeutic options for leukemic transformation in patients with myeloproliferative neoplasms*. *Leukemia Research* 63 (n.a.), S. 78–84.
74. Kleppe M., Kwak M., Koppikar P. et al. 2015. *JAK-STAT pathway activation in malignant and nonmalignant cells contributes to MPN pathogenesis and therapeutic response*. *Cancer Discovery* 5 (3), S. 316–331.
75. Komrokji R. S., Seymour J. F., Roberts A. W. et al. 2015. *Results of a phase 2 study of pacritinib (SB1518), a JAK2/JAK2(V617F) inhibitor, in patients with myelofibrosis*. *Blood* 125 (17), S. 2649–2655.
76. Koppikar P., Bhagwat N., Kilpivaara O. et al. 2012. *Heterodimeric JAK-STAT activation as a mechanism of persistence to JAK2 inhibitor therapy*. *Nature* 489 (7414), S. 155–159.
77. Kralovics R., Passamonti F., Buser A. S. et al. 2005. *A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders*. *The New England Journal of Medicine* 352 (17), S. 1779–1790.
78. Kuykendall A. T., Shah S., Talati C. et al. 2018. *Between a rux and a hard place: evaluating salvage treatment and outcomes in myelofibrosis after ruxolitinib discontinuation*. *Annals Hematology* 97 (3), S. 435–441.
79. Kuykendall A. T., Talati C., Al Ali N. et al. 2017. *The Treatment Landscape of Myelofibrosis Before and After Ruxolitinib Approval*. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 17 (12), S. e45-e53.
80. Landgren O., Goldin L. R., Kristinsson S. Y. et al. 2008. *Increased risks of polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myelofibrosis among 24,577 first-degree relatives of 11,039 patients with myeloproliferative neoplasms in Sweden*. *Blood* 112 (6), S. 2199–2204.
81. Landtblom A. R., Andersson T. M., Dickman P. W. et al. 2020. *Risk of infections in patients with myeloproliferative neoplasms—a population-based cohort study of 8363 patients*. *Leukemia* 35 (n.a.), S. 476–484.
82. Marchetti M., Barosi G., Cervantes F. et al. 2017. *Which patients with myelofibrosis should receive ruxolitinib therapy? ELN-SIE evidence-based recommendations*. *Leukemia* 31 (4), S. 882–888.
83. Marty C., Pecquet C., Nivarthi H. et al. 2016. *Calreticulin mutants in mice induce an MPL-dependent thrombocytosis with frequent progression to myelofibrosis*. *Blood* 127 (10), S. 1317–1324.

84. Masarova L., Alhurairi A., Bose P. et al. 2018. *Significance of thrombocytopenia in patients with primary and postessential thrombocythemia/polycythemia vera myelofibrosis*. European Journal of Haematology 100 (3), S. 257–263.
85. Masarova L., Bose P., Pemmaraju N. et al. 2022. *Improved survival of patients with myelofibrosis in the last decade: Single-center experience*. Cancer 128 (8), S. 1658–1665.
86. Masarova L., Mesa R. A., Hernández-Boluda J. C. et al. 2020. *Severe thrombocytopenia in myelofibrosis is more prevalent than previously reported*. Leuk Res 91 (n. a.), S. 106338.
87. Mascarenhas J. 2015. *Looking forward: novel therapeutic approaches in chronic and advanced phases of myelofibrosis*. Hematology American Society of Hematology Education Program 2015 (1), S. 329–339.
88. Mascarenhas J., Kremyanskaya M., Patriarca A. et al. 2023. *MANIFEST: Pelabresib in Combination With Ruxolitinib for Janus Kinase Inhibitor Treatment-Naïve Myelofibrosis*. Journal of Clinical Oncology 41 (32), S. 4993–5004.
89. Mascarenhas J., Mehra M., He J. et al. 2020. *Patient characteristics and outcomes after ruxolitinib discontinuation in patients with myelofibrosis*. Journal of Medical Economics 23 (7), S. 721–727.
90. Maynadié M., Girodon F., Manivet-Janoray I. et al. 2011. *Twenty-five years of epidemiological recording on myeloid malignancies: data from the specialized registry of hematologic malignancies of Côte d'Or (Burgundy, France)*. Haematologica 96 (1), S. 55–61.
91. McLornan D. P. und Harrison C. N. 2020. *Guidance on changing therapy choice in myelofibrosis*. Blood Advances 4 (4), S. 607–610.
92. Mead A., Butt N., Nagi W. et al. 2019. *A Retrospective Real-World Study To Review The Current Treatment Pathways For Myelofibrosis From Across The United Kingdom (The REALISM UK Study)*. British Journal of Haematology 185 (Suppl. 1), S. 8–9.
93. Mead A. J., Butt N. M., Nagi W. et al. 2022. *A retrospective real-world study of the current treatment pathways for myelofibrosis in the United Kingdom: the REALISM UK study*. Therapeutic advances in hematology 13 (n. a.), S. 20406207221084487.
94. Mehta J., Wang H., Iqbal S. U. et al. 2014. *Epidemiology of myeloproliferative neoplasms in the United States*. Leukemia and Lymphoma 55 (3), S. 595–600.
95. Mesa R., Jamieson C., Bhatia R. et al. 2016a. *Myeloproliferative Neoplasms, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network 14 (12), S. 1572–1611.
96. Mesa R., Miller C. B., Thyne M. et al. 2016b. *Myeloproliferative neoplasms (MPNs) have a significant impact on patients' overall health and productivity: the MPN Landmark survey*. BMC Cancer 16 (n. a.), S. 167.

97. Mesa R., Palmer J., Eckert R. et al. 2021. *Quality of Life in Myeloproliferative Neoplasms*. Hematology/Oncology Clinics of North America 35 (2), S. 375–390.
98. Mesa R. A. 2009. *How I treat symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis*. Blood 113 (22), S. 5394–5400.
99. Mesa R. A., Li C. Y., Ketterling R. P. et al. 2005. *Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases*. Blood 105 (3), S. 973–977.
100. Mesa R. A., Nagorney D. S., Schwager S. et al. 2006. *Palliative goals, patient selection, and perioperative platelet management: outcomes and lessons from 3 decades of splenectomy for myelofibrosis with myeloid metaplasia at the Mayo Clinic*. Cancer 107 (2), S. 361–370.
101. Mesa R. A., Vannucchi A. M., Mead A. et al. 2017. *Pacritinib versus best available therapy for the treatment of myelofibrosis irrespective of baseline cytopenias (PERSIST-1): an international, randomised, phase 3 trial*. The Lancet Haematology 4 (5), S. e225-e236.
102. Mitra D., Kaye J. A., Piecoro L. T. et al. 2013. *Symptom burden and splenomegaly in patients with myelofibrosis in the United States: a retrospective medical record review*. Cancer Medicine 2 (6), S. 889–898.
103. Mosquera-Orgueira A., Pérez-Encinas M., Hernández-Sánchez A. et al. 2023. *Machine Learning Improves Risk Stratification in Myelofibrosis: An Analysis of the Spanish Registry of Myelofibrosis*. HemaSphere 7 (1), S. 1-10.
104. Moulard O., Mehta J., Fryzek J. et al. 2014. *Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union*. European Journal of Haematology 92 (4), S. 289–297.
105. Moulard O., Mehta J., Olivares R. et al. 2012. *Epidemiology of Myelofibrosis (MF), Polycythemia Vera (PV) and Essential Thrombocythemia (ET) in the European Union (EU)*. Blood 120 (21), S. 1744.
106. Mudireddy M., Gangat N., Hanson C. A. et al. 2018. *Validation of the WHO-defined 20% circulating blasts threshold for diagnosis of leukemic transformation in primary myelofibrosis*. Blood Cancer Journal 8 (6), S. 57.
107. Mughal T. I., Vaddi K., Sarlis N. J. et al. 2014. *Myelofibrosis-associated complications: pathogenesis, clinical manifestations, and effects on outcomes*. International Journal of General Medicine 7 (n. a.), S. 89–101.
108. Mullally A., Hood J., Harrison C. et al. 2020. *Fedratinib in myelofibrosis*. Blood Advances 4 (8), S. 1792–1800.
109. Muro M. de, Di Veroli A., Montanaro M. et al. 2017. *A prospective observational epidemiologic study of Philadelphia negative myeloproliferative neoplasms: The experience of Latium network from 2011 to 2015*. Haematologica 102 (s3), S. P106.

110. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2024. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Myeloproliferative Neoplasms, Version 2.2024*. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/guidelines/category_1, abgerufen am: 13.01.2025.
111. Neuser P., Kraywinkel K. und Kim-Wanner S.-Z. 2023. *Faktenblatt: Epidemiologie der myeloproliferativen Neoplasien und des myelodysplastischen Syndroms in Deutschland 2017 bis 2019*. *Die Onkologie* 29 (4), S. 281–286.
112. Newberry K. J., Patel K., Masarova L. et al. 2017. *Clonal evolution and outcomes in myelofibrosis after ruxolitinib discontinuation*. *Blood* 130 (9), S. 1125–1131.
113. Novartis Pharma GmbH 2014. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ruxolitinib (Jakavi®). Modul 3A*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-514/2014-05-14_Modul3A_Ruxolitinib.pdf, abgerufen am: 15.01.2025.
114. Novartis Pharma GmbH 2024. *Jakavi® Tabletten: März 2024 (Stand der Fachinformation)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/pdf/014060>, abgerufen am: 15.01.2025.
115. OncologyInformationService 2020. *Analyse zur Prävalenzbestimmung von erwachsenen Patienten mit Myelofibrose zur Unterstützung einer frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGBV*. Data on File.
116. Orphanet 2019. *Primary myelofibrosis (ORPHA: 824)*. Verfügbar unter: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/824?name=824&mode=orpha>, abgerufen am: 04.12.2024.
117. Orphanet 2020. *Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten : Bibliographische Angaben. Prävalenzen, Inzidenzen oder Anzahl publizierter Fälle sortiert nach Krankheiten (Alphabetische Liste)*. Verfügbar unter: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen_seltener_Krankheiten_Alphabetische_Liste.pdf, abgerufen am: 04.12.2024.
118. Palandri F., Breccia M., Bonifacio M. et al. 2020a. *Life after ruxolitinib: Reasons for discontinuation, impact of disease phase, and outcomes in 218 patients with myelofibrosis*. *Cancer* 126 (6), S. 1243–1252.
119. Palandri F., Tiribelli M., Breccia M. et al. 2020b. *Ruxolitinib Rechallenge in Resistant/Intolerant MF Patients: Frequency, Therapeutic Effects, and Impact on Outcome*. *Blood* 136 (Supplement 1), S. 49–50.
120. Pardanani A., Harrison C., Cortes J. E. et al. 2015. *Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial*. *JAMA Oncology* 1 (5), S. 643–651.
121. Pardanani A., Tefferi A., Masszi T. et al. 2021. *Updated results of the placebo-controlled, phase III JAKARTA trial of fedratinib in patients with intermediate-2 or high-risk myelofibrosis*. *Br J Haematol* 195 (2), S. 244–248.

122. Passamonti F., Cervantes F., Vannucchi A. M. et al. 2010. *A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment)*. Blood 115 (9), S. 1703–1708.
123. Passamonti F., Giorgino T., Mora B. et al. 2017. *A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis*. Leukemia 31 (12), S. 2726–2731.
124. Passamonti F., Lou Y., Chevli M. et al. 2023. *Real-world outcomes with fedratinib therapy in patients who discontinued ruxolitinib for primary myelofibrosis*. Future oncology (London, England) 20 (17), S. 1165–1174.
125. Petruk C. und Mathias J. 2020. *The Myeloproliferative Neoplasm Landscape: A Patient's Eye View*. Advances in Therapy 37 (5), S. 2050–2070.
126. Phekoo K. J., Richards M. A., Moller H. et al. 2006. *The incidence and outcome of myeloid malignancies in 2,112 adult patients in southeast England*. Haematologica 91 (10), S. 1400–1404.
127. Pikman Y., Lee B. H., Mercher T. et al. 2006. *MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia*. PLoS Med 3 (7), S. e270.
128. Plo I., Bellanne-Chantelot C., Mosca M. et al. 2017. *Genetic Alterations of the Thrombopoietin/MPL/JAK2 Axis Impacting Megakaryopoiesis*. Frontiers Endocrinology 8 (n. a.), S. 234.
129. Quintás-Cardama A., Vaddi K., Liu P. et al. 2010. *Preclinical characterization of the selective JAK1/2 inhibitor INCB018424: therapeutic implications for the treatment of myeloproliferative neoplasms*. Blood 115 (15), S. 3109–3117.
130. Roaldsnes C., Holst R., Frederiksen H. et al. 2017. *Myeloproliferative neoplasms: trends in incidence, prevalence and survival in Norway*. European Journal of Haematology 98 (1), S. 85–93.
131. Rohrbacher M., Berger U., Hochhaus A. et al. 2009. *Clinical trials underestimate the age of chronic myeloid leukemia (CML) patients. Incidence and median age of Ph/BCR-ABL-positive CML and other chronic myeloproliferative disorders in a representative area in Germany*. Leukemia 23 (3), S. 602–604.
132. Rungjirajittranon T., Owattanapanich W., Ungprasert P. et al. 2019. *A systematic review and meta-analysis of the prevalence of thrombosis and bleeding at diagnosis of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms*. BMC Cancer 19 (1), S. 184.
133. Sangle N., Cook J., Perkins S. et al. 2014. *Myelofibrotic transformations of polycythemia vera and essential thrombocythemia are morphologically, biologically, and prognostically indistinguishable from primary myelofibrosis*. Applied Immunohistochemistry Molecular Morphology 22 (9), S. 663–668.

134. Sastow D., Mascarenhas J. und Tremblay D. 2022. *Thrombocytopenia in Patients With Myelofibrosis: Pathogenesis, Prevalence, Prognostic Impact, and Treatment*. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 22 (7), S. e507-e520.
135. Schain F., Vago E., Song C. et al. 2019. *Survival outcomes in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib: A population-based cohort study in Sweden and Norway*. *European Journal of Haematology* 103 (6), S. 614–619.
136. Scherber R. M. und Mesa R. A. 2018. *Managing myelofibrosis (MF) that "blasts" through: advancements in the treatment of relapsed/refractory and blast-phase MF*. *Hematology American Society of Hematology Educational Program* 2018 (1), S. 118–126.
137. Shank K., Dunbar A., Koppikar P. et al. 2020. *Mathematical modeling reveals alternative JAK inhibitor treatment in myeloproliferative neoplasms*. *Haematologica* 105 (3), S. e91-e94.
138. Slot S., Dinmohamed A. G., Visser O. et al. 2021. *Survival in Primary Myelofibrosis: A Population-based Analysis in the Netherlands*. *HemaSphere* 5 (7), S. 1-4.
139. Socialstyrelsen 2020. *Statistical Database, Cancer. Age standardised incidence per 100,000 according to the population of Europe, Age: 0 – 85+, Entire Sweden, Diagnos: 209 Myelofibrosis, irrespective of tumour type*. Verfügbar unter: https://sdb.socialstyrelsen.se/if_can/resultat.aspx, abgerufen am: 04.12.2024.
140. Srour S. A., Devesa S. S., Morton L. M. et al. 2016. *Incidence and patient survival of myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms in the United States, 2001-12*. *British Journal of Haematology* 174 (3), S. 382–396.
141. Staerk J., Lacout C., Sato T. et al. 2006. *An amphipathic motif at the transmembrane-cytoplasmic junction prevents autonomous activation of the thrombopoietin receptor*. *Blood* 107 (5), S. 1864–1871.
142. Stahl M. und Zeidan A. M. 2017. *Management of myelofibrosis: JAK inhibition and beyond*. *Expert Review of Hematology* 10 (5), S. 459–477.
143. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2024. *Bevölkerungsstand: Bevölkerungsstand im 4. Quartal 2023 leicht gestiegen*. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/aktuell-quartale.html>, abgerufen am: 22.01.2025.
144. Talpaz M. und Kiladjian J. J. 2021. *Fedratinib, a newly approved treatment for patients with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis*. *Leukemia* 35 (n. a.), S. 1–17.
145. Talpaz M., Paquette R., Afrin L. et al. 2013. *Interim analysis of safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis and low platelet counts*. *Journal of Hematology and Oncology* 6 (1), S. 81.

146. Tang A. S. O., Leong T. S., Wong Q. Y. et al. 2023. *The Sarawak Myelofibrosis (SaMy) experience: Demographics and outcome of myelofibrosis patients in Sarawak, Malaysia*. SAGE open medicine 11 (n. a.), S. 1-8.
147. Tefferi A. 2000. *Myelofibrosis with myeloid metaplasma*. New England Journal of Medicine 342 (17), S. 1255–1265.
148. Tefferi A. 2016. *Primary myelofibrosis: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management*. American Journal of Hematology 91 (12), S. 1262–1271.
149. Tefferi A. 2021. *Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management*. American Journal of Hematology 96 (1), S. 145–162.
150. Tefferi A. 2023. *Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management*. Am J Hematol 98 (5), S. 801–821.
151. Tefferi A., Guglielmelli P., Lasho T. L. et al. 2018a. *MIPSS70+ Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis*. Journal of Clinical Oncology 36 (17), S. 1769–1770.
152. Tefferi A., Guglielmelli P., Nicolosi M. et al. 2018b. *GIPSS: genetically inspired prognostic scoring system for primary myelofibrosis*. Leukemia 32 (7), S. 1631–1642.
153. Tefferi A., Lasho T. L., Jimma T. et al. 2012. *One thousand patients with primary myelofibrosis: the mayo clinic experience*. Mayo Clinic Proceedings 87 (1), S. 25–33.
154. Tefferi A., Mudireddy M., Mannelli F. et al. 2018c. *Blast phase myeloproliferative neoplasm: Mayo-AGIMM study of 410 patients from two separate cohorts*. Leukemia 32 (5), S. 1200–1210.
155. Titmarsh G. J., Duncombe A. S., McMullin M. F. et al. 2014. *How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis*. American Journal of Hematology 89 (6), S. 581–587.
156. Tremblay D., Schwartz M., Bakst R. et al. 2020. *Modern management of splenomegaly in patients with myelofibrosis*. Ann Hematol 99 (7), S. 1441–1451.
157. Vainchenker W. und Constantinescu S. N. 2013. *JAK/STAT signaling in hematological malignancies*. Oncogene 32 (21), S. 2601–2613.
158. Vainchenker W. und Kralovics R. 2017. *Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms*. Blood 129 (6), S. 667–679.
159. Vallapureddy R. R., Mudireddy M., Penna D. et al. 2019. *Leukemic transformation among 1306 patients with primary myelofibrosis: risk factors and development of a predictive model*. Blood Cancer Journal 9 (2), S. 12.
160. Vannucchi A. M., Barbui T., Cervantes F. et al. 2015. *Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology 26 (Supplement 5), S. v85-99.
161. Vannucchi A. M. und Harrison C. N. 2017. *Emerging treatments for classical myeloproliferative neoplasms*. Blood 129 (6), S. 693–703.

162. Vannucchi A. M., Lasho T. L., Guglielmelli P. et al. 2013. *Mutations and prognosis in primary myelofibrosis*. *Leukemia* 27 (9), S. 1861–1869.
163. Vardiman J. W., Thiele J., Arber D. A. et al. 2009. *The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes*. *Blood* 114 (5), S. 937–951.
164. Varghese C., Immanuel T., Ruskova A. et al. 2021. *The Epidemiology of Myeloproliferative Neoplasms in New Zealand between 2010 and 2017: Insights from the New Zealand Cancer Registry*. *Current oncology (Toronto, Ont.)* 28 (2), S. 1544–1557.
165. Verstovsek S., Chen C.-C., Egyed M. et al. 2021. *MOMENTUM: momelotinib vs danazol in patients with myelofibrosis previously treated with JAKi who are symptomatic and anemic*. *Future oncology (London, England)* 17 (12), S. 1449–1458.
166. Verstovsek S., Mesa R. A., Gotlib J. et al. 2012. *A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis*. *The New England Journal of Medicine* 366 (9), S. 799–807.
167. Verstovsek S., Mesa R. A., Gotlib J. et al. 2013. *Long-term outcomes of ruxolitinib therapy in patients with myelofibrosis: 3-year update from COMFORT-I*. *Blood* 122 (21), S. 396.
168. Verstovsek S., Mesa R. A., Gotlib J. et al. 2017. *Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial*. *Journal of Hematology and Oncology* 10 (1), S. 55.
169. Wernig G., Kharas M. G., Okabe R. et al. 2008. *Efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in treatment of a murine model of JAK2V617F-induced polycythemia vera*. *Cancer Cell* 13 (4), S. 311–320.
170. Yi A. C., Jeyakumar G., Medina P. et al. 2014. *Discrepancy in diagnosis of primary myelofibrosis between referral and tertiary care centers*. *Leukemia Research* 38 (1), S. 91–94.
171. Zahr A. A., Salama M. E., Carreau N. et al. 2016. *Bone marrow fibrosis in myelofibrosis: pathogenesis, prognosis and targeted strategies*. *Haematologica* 101 (6), S. 660–671.
172. Zhou T., Georgeon S., Moser R. et al. 2014. *Specificity and mechanism-of-action of the JAK2 tyrosine kinase inhibitors ruxolitinib and SAR302503 (TG101348)*. *Leukemia* 28 (2), S. 404–407.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-23 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. 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 beziehungsweise 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Fedratinib (Inrebic®)	MF-Patient:innen ^a , die mit Ruxolitinib behandelt wurden.	einmal täglich, oral	365	365	365
<p><i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i></p> <p>a: Die Kurzbezeichnung MF-Patient:innen steht für erwachsene Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen.</p> <p>Abkürzungen: MF: Myelofibrose; PMF: Primäre Myelofibrose; Post-ET-MF: Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose; Post-PV-MF: Polycythaemia Vera-Myelofibrose.</p>					

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

Fedratinib ist zugelassen zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden (BMS 2024). Für das vorliegende Nutzendossier sind ausschließlich diejenigen Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die bereits mit Ruxolitinib behandelt wurden, bewertungsrelevant.

Die gemäß Fachinformation empfohlene Dosis von Fedratinib beträgt 400 mg oral einmal täglich (BMS 2024). Die Behandlung soll laut Fachinformation fortgesetzt werden, solange die Patient:innen klinischen Nutzen daraus ziehen. Die Behandlungsdauer kann sich daher theoretisch innerhalb eines Jahres auf 365 Tage erstrecken. Patientenindividuell ist es allerdings möglich, dass die Behandlung vor Ablauf von 365 Tagen beendet wird.

Angaben zu einer zVT entfallen gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V und VerfO des G-BA, da Fedratinib ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) ist (siehe Abschnitt 3.1) (G-BA 2025).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). 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 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Fedratinib (Inrebic®)	MF-Patient:innen ^a , die mit Ruxolitinib behandelt wurden.	365	400 mg	146 g 400 mg/Tag, oral
<p>a: Die Kurzbezeichnung MF-Patient:innen steht für erwachsene Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen.</p> <p>Abkürzungen: MF: Myelofibrose; PMF: Primäre Myelofibrose; Post-ET-MF: Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose; Post-PV-MF: Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zu Fedratinib basieren auf der Fachinformation zu Fedratinib (BMS 2024). Gemäß Fachinformation beträgt die Tagesdosis 400 mg oral und der Jahresverbrauch entsprechend 146 g bei täglicher Einnahme (365 Tage).

Angaben zu einer zVT entfallen gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V und VerfO des G-BA, da Fedratinib ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) ist (siehe Abschnitt 3.1) (G-BA 2025).

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)		Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Fedratinib (Inrebic®)	Inrebic®, 120 Hartkapseln, Wirkstärke 100 mg	PZN 16801848	3.594,45 € [3.810,55 € – 1,77 € ^a – 214,33 € ^b]
a: Apothekenabschlag nach § 130 Absatz 1a SGB V (unter Berücksichtigung der Änderung von 2,00 € auf 1,77 € zum 01.02.2025) b: Herstellerrabatt nach § 130a Absatz 1 SGB V Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-16 sind die Arzneimittelkosten auf Basis der Apotheken-Abgabepreise und abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 Absatz 1a und § 130a Absatz 1 SGB V dargestellt. Die Angaben entsprechen den Arzneimittelpreisen der Lauer-Taxe (Stand 01.12.2024).

Aktuell beträgt der Apotheken-Abgabepreis für eine Packung mit 120 Hartkapseln, die jeweils 100 mg Fedratinib enthalten, 3.810,55 €. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich Kosten in Höhe von 3.594,45 € pro Packung.

Angaben zu einer zVT entfallen gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V und Verfo des G-BA, da Fedratinib ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) ist (siehe Abschnitt 3.1) (G-BA 2025).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Fedratinib (Inrebic®)	MF-Patient:innen ^a , die mit Ruxolitinib behandelt wurden.	<u>Vor Behandlungsbeginn^b:</u>		
		• Thiaminspiegel	1	1
		<u>Während der Behandlung^c:</u>		
		• Thiaminspiegel	5	5
<p>a: Die Kurzbezeichnung MF-Patient:innen steht für erwachsene Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen.</p> <p>b: Entspricht der Thiaminspiegel nicht den Angaben der Fachinformation, sind weitere Messungen vor Behandlungsbeginn notwendig. Etwaige zusätzliche Messungen werden für die Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Kosten nicht berücksichtigt.</p> <p>c: Ab dem zweiten Behandlungsjahr sind nur vier Messungen pro Jahr erforderlich.</p> <p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MF: Myelofibrose; PMF: Primäre Myelofibrose; Post-ET-MF: Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose; Post-PV-MF: Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Vor dem Beginn der Fedratinib-Behandlung sollte gemäß Fachinformation der Thiaminspiegel untersucht werden. Dieser Test sollte regelmäßig während der Behandlung (z. B. monatlich in den ersten drei Monaten und danach alle drei Monate) und bei klinischer Indikation wiederholt werden. Patient:innen mit Thiaminmangel sollten die Behandlung mit Fedratinib nicht beginnen, solange ihr Thiaminspiegel nicht aufgefüllt ist (BMS 2024).

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

Angaben zu den Jahrestherapiekosten der zVT entfallen gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V und VerfO des G-BA, da Fedratinib ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) ist (siehe Abschnitt 3.1) (G-BA 2025).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 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 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<u>Thiaminspiegel:</u> Vitamine EBM 32306	22,30 €
Abkürzungen: EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung. Quelle: EBM der Kassenärztlichen Bundesvereinigung in der Fassung mit Wirkung vom 19.11.2024 (2024 / Quartal 4) (KBV 2024).	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Darstellung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Tabelle 3-18 wurde der Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung herangezogen (Stand 2024 / Quartal 4) (KBV 2024).

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Fedratinib (Inrebic®)	MF-Patient:innen ^a , die mit Ruxolitinib behandelt wurden.	<u>Thiaminspiegel:</u> Vitamine EBM 32306	22,30 € × 6 = 133,80 €
a: Die Kurzbezeichnung MF-Patient:innen steht für erwachsene Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen. Abkürzungen: EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MF: Myelofibrose; PMF: Primäre Myelofibrose; Post-ET-MF: Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose; Post-PV-MF: Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose.			

Angaben zu einer zVT entfallen gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V und VerfO des G-BA, da Fedratinib ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) ist (siehe Abschnitt 3.1) (G-BA 2025).

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 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. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Fedratinib (Inrebic®)	MF-Patient:innen ^a , die mit Ruxolitinib behandelt wurden.	43.732,48 €	133,80 €	–	43.866,28 €
<p>a: Die Kurzbezeichnung MF-Patient:innen steht für erwachsene Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen.</p> <p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MF: Myelofibrose; PMF: Primäre Myelofibrose; Post-ET-MF: Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose; Post-PV-MF: Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose.</p>					

Die in Tabelle 3-20 angegebenen Jahrestherapiekosten für Fedratinib pro Patient:in ergeben sich aus den Arzneimittelkosten für die Anwendung gemäß Fachinformation (400 mg einmal täglich = 4 Hartkapseln à 100 mg einmal täglich) über ein ganzes Jahr (1.460 Hartkapseln, Kosten tablettengenau berechnet auf Basis der Kosten für eine Packung à 120 Hartkapseln, siehe Tabelle 3-16), dazu kommen die Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (Messung des Thiaminspiegels) (siehe Tabelle 3-19). Die Arzneimittelkosten sind tablettengenau berechnet.

Angaben zu den Jahrestherapiekosten der zVT entfallen gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V und VerfO des G-BA, da Fedratinib ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) ist (siehe Abschnitt 3.1) (G-BA 2025).

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. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungssituation

Patient:innen mit Myelofibrose haben eine ungünstige Prognose sowie eine limitierte Anzahl an Behandlungsmöglichkeiten. Die relevanten Leitlinien empfehlen derzeit eine Re-Challenge mit Ruxolitinib oder eine Therapie mit Fedratinib für Patient:innen mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen, die nicht für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet sind und Ruxolitinib bereits erhalten haben. Für Patient:innen mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen, für die eine Behandlung mit Ruxolitinib nicht oder nicht mehr infrage kommt, stellt Fedratinib eine wichtige, therapeutische Therapieoption dar. Seit der Zulassung im Jahr 2021 wird Fedratinib einer erneuten Behandlung mit Ruxolitinib regelhaft vorgezogen (mpn-netzwerk e. V. 2024). Für MF-Patient:innen mit schwerer bis moderater Anämie steht zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome eine Therapie mit Momelotinib zur Verfügung, die derzeit jedoch keinen Therapiestandard darstellt. Alternativ kommen problemorientierte Therapien, die nicht für die Myelofibrose zugelassen sind, oder die Teilnahme an einer klinischen Studie in Betracht (Griesshammer 2023).

Für MF-Patient:innen mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, stellt Fedratinib eine zugelassene Therapiealternative zu Ruxolitinib dar, wenn Patient:innen nicht, unzureichend oder nicht mehr auf Ruxolitinib ansprechen, eine Intoleranz gegenüber Ruxolitinib aufweisen oder unter Ruxolitinib einen Krankheitsprogress erleiden. Fedratinib bietet den Patient:innen, die für Ruxolitinib nicht oder nicht mehr infrage kommen, eine wirksame und sichere Therapieoption, die eine Verringerung der Splenomegalie und die Reduktion der Symptomlast ermöglicht sowie die Lebensqualität der Patient:innen verbessert (Harrison 2017; Harrison 2019; Harrison 2020; Mesa 2019; Pardanani 2015; Talpaz 2021).

Kontraindikationen und weitere Einschränkungen

Es gibt keine Kontraindikationen, die die Versorgungsanteile von Fedratinib wesentlich beeinflussen. Fedratinib darf gemäß Fachinformation nicht eingesetzt werden, wenn eine Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Bestandteile der Filmtablette

besteht (BMS 2024). Der Anteil an Patient:innen mit solchen Überempfindlichkeiten wird als unerheblich eingestuft.

Außerdem ist die Anwendung von Fedratinib während der Schwangerschaft kontraindiziert (BMS 2024). Der Anteil an schwangeren Patientinnen dürfte sehr gering sein, da die Myelofibrose eine Erkrankung des höheren Alters ist (siehe Abschnitt 3.2.3).

Fedratinib kommt nur für diejenigen MF-Patient:innen mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen infrage, die zu Behandlungsbeginn eine Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9/l$ aufweisen (BMS 2024; Novartis Pharma GmbH 2024). Der Anteil der MF-Patient:innen mit einer Thrombozytenzahl unter $50 \times 10^9/l$ liegt zwischen 2,0 % und 21,0 % (siehe Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9) und ist in der Berechnung der Zielpopulation für Fedratinib bereits berücksichtigt (siehe Abschnitt 3.2.3).

Fedratinib sollte bei Patient:innen mit Thiaminmangel nicht angewendet werden. Ein Thiaminmangel ist durch Thiamin-Supplementierung behandelbar. Wenn der Thiaminspiegel aufgefüllt wurde und im Normbereich liegt, kann Fedratinib angewendet werden (BMS 2024).

Therapieabbrüche

In der Studie FREEDOM2 kam es bei 9,7 % (13/134) der mit Fedratinib behandelten Patient:innen zu einem Therapieabbruch aufgrund von UE, die im Rahmen der Behandlung auftraten (siehe Modul 4 A). Es lässt sich nicht beurteilen, inwiefern diese Werte die Versorgungsrealität widerspiegeln und inwieweit Therapieabbrüche aufgrund von UE die Versorgungsanteile beeinflussen. Die meisten UE in den beiden Zulassungsstudien waren mild bis moderat und führten nicht zum Abbruch der Behandlung.

Präferenzen von Patient:innen und Ärzt:innen

Die Therapieentscheidung muss patientenindividuell getroffen werden, orientiert sich an den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien und hängt unter anderem vom Allgemeinzustand, von Komorbiditäten, von der Toxizität der Vortherapien und von Krankheitsfaktoren ab (siehe Abschnitt 3.2.2). Es ist unklar inwieweit Präferenzen der Patient:innen und Ärzt:innen die Versorgungsanteile beeinflussen.

Ambulant/stationär

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

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

Der Versorgungsanteil von Fedratinib lässt sich nicht zuverlässig quantifizieren. Es wird jedoch aus den oben genannten Gründen weiterhin davon ausgegangen, dass ein erheblicher Teil der MF-Patient:innen mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen, die unzureichend oder nicht mehr auf Ruxolitinib ansprechen, eine Intoleranz gegenüber Ruxolitinib aufweisen

oder unter Ruxolitinib einen Krankheitsprogress erleiden, diese zielgerichtete Therapieoption erhält.

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

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

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2024. Inrebic[®] 100 mg Hartkapseln. Mai 2024 (Stand der Fachinformation). Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 15.01.2025.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. September 2024, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 02.01.2025 B1, in Kraft getreten am 03. Januar 2025.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3689/VerfO_2024-09-19_iK_2025-01-03.pdf, abgerufen am: 21.01.2025.
3. Griesshammer M., Baerlocher G. M., Döhner K. et al. 2023. *Leitlinie ICD-10 D47.1 Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen: Primäre Myelofibrose (PMF).* Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/primaere-myelofibrose-pmf/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 13.01.2025.
4. Harrison C. N., Schaap N., Vannucchi A. M. et al. 2017. *Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study.* The Lancet: Haematology 4 (7), S. e317-e324.
5. Harrison C. N., Schaap N., Vannucchi A. M. et al. 2019. *Health-Related Quality of Life (HRQoL) with Fedratinib, a Selective, Oral Inhibitor of Janus Kinase 2 (JAK2), in the Phase II JAKARTA2 Study in Patients with Intermediate- or High-Risk Myelofibrosis Previously Treated with Ruxolitinib.* Blood 134 (Supplement_1), S. 2207.
6. Harrison C. N., Schaap N., Vannucchi A. M. et al. 2020. *Fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: An updated analysis of the JAKARTA2 study using stringent criteria for ruxolitinib failure.* American Journal of Hematology 95 (6), S. 594–603.
7. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2024. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen, Berlin, Stand 2024/4.* Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4._Quartal_2024.pdf, abgerufen am: 04.12.2024.
8. Mesa R. A., Schaap N., Vannucchi A. M. et al. 2019. *Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Patients with Myelofibrosis Treated with Fedratinib, an Oral, Selective Inhibitor of Janus Kinase 2 (JAK2), in the Randomized, Placebo-Controlled, Phase III JAKARTA Study.* Blood 134 (Supplement_1), S. 704.
9. mpn-netzwerk e. V. 2024. *MPN-Lexikon: Fedratinib.* Verfügbar unter: <https://www.mpn-netzwerk.de/mpnlexikon/fedratinib/>, abgerufen am: 12.12.2024.
10. Novartis Pharma GmbH 2024. *Jakavi® Tabletten: März 2024 (Stand der Fachinformation).* Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/pdf/014060>, abgerufen am: 15.01.2025.
11. Pardanani A., Harrison C., Cortes J. E. et al. 2015. *Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial.* JAMA Oncology 1 (5), S. 643–651.

12. Talpaz M. und Kiladjan J. J. 2021. *Fedratinib, a newly approved treatment for patients with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis*. Leukemia 35 (n. a.), S. 1–17.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Alle in diesem Abschnitt genannten Informationen entstammen, wenn nicht anders angegeben, der Fachinformation zu Fedratinib (Inrebic®) (BMS 2024).

Diagnostik

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

Qualifikation der Ärzt:innen und des weiteren medizinischen Personals

Die Behandlung mit Fedratinib soll unter Aufsicht von Ärzt:innen eingeleitet und überwacht werden, die Erfahrung mit der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs haben.

Dosierung und Behandlungsdauer

Patient:innen, die vor Beginn der Fedratinib-Behandlung mit Ruxolitinib behandelt werden, müssen Ruxolitinib gemäß der Fachinformation zu Ruxolitinib ausschleichen und absetzen.

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

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

Die empfohlene Dosis von Fedratinib beträgt 400 mg einmal täglich.

Die Behandlung kann fortgeführt werden, solange die Patient:innen klinischen Nutzen daraus ziehen. Dosisanpassungen sollten bei hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitäten in Betracht gezogen werden (siehe Tabelle 3-21). Fedratinib sollte bei Patient:innen, die eine Dosis von 200 mg täglich nicht vertragen, abgesetzt werden.

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

Dosisanpassungen

Dosisanpassungen bei hämatologischen Toxizitäten, nicht-hämatologischen Toxizitäten sowie zum Management einer Wernicke-Enzephalopathie sind in Tabelle 3-21 dargestellt.

Dosismanagement von Thiaminspiegeln

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

Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren

Wenn die gleichzeitige Anwendung starker Cytochrom P450 (CYP) 3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, sollte die Dosis von Fedratinib auf 200 mg reduziert werden. Die Patient:innen sollten sorgfältig (z. B. mindestens wöchentlich) in Bezug auf die Sicherheit überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

In Fällen, in denen die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP3A4-Inhibitors abgebrochen wird, sollte die Fedratinib-Dosis in den ersten 2 Wochen nach Absetzen des CYP3A4-Inhibitors auf 300 mg einmal täglich und danach auf 400 mg einmal täglich bei entsprechender Verträglichkeit erhöht werden. Zusätzliche Dosisanpassungen sollten bei Bedarf vorgenommen werden, basierend auf der Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit im Zusammenhang mit Fedratinib.

Erneute Dosiserhöhung

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

Tabelle 3-21: Dosisreduktionen bei hämatologischen und nicht-hämatologischen behandlungsbedingten Toxizitäten sowie zum Management einer Wernicke-Enzephalopathie

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

Management der Thiaminspiegel und einer Wernicke-Enzephalopathie	Dosisreduktion
Für Thiaminspiegel unterhalb des Normbereichs (74 bis 222 nmol/l) ^a , aber ≥ 30 nmol/l ohne Anzeichen oder Symptome einer Wernicke-Enzephalopathie	Fedratinib-Behandlung unterbrechen. Täglich 100 mg Thiamin oral verabreichen, bis die Thiaminspiegel wieder im Normbereich ^a liegen. Die Wiederaufnahme der Behandlung mit Fedratinib erwägen, wenn die Thiaminspiegel im Normbereich ^a liegen.
Für Thiaminspiegel < 30 nmol/l ohne Anzeichen oder Symptome einer Wernicke-Enzephalopathie	Fedratinib-Behandlung unterbrechen. Eine parenterale Thiaminbehandlung in therapeutischer Dosierung einleiten, bis die Thiaminspiegel wieder im Normbereich ^a liegen. Die Wiederaufnahme der Behandlung mit Fedratinib erwägen, wenn die Thiaminspiegel im Normbereich ^a liegen.
Bei Anzeichen oder Symptomen einer Wernicke-Enzephalopathie unabhängig vom Thiaminspiegel	Fedratinib absetzen und sofort Thiamin parenteral in therapeutischer Dosierung verabreichen.
a: Der Normbereich für Thiamin kann je nach der im Labor verwendeten Messmethode unterschiedlich sein. Abkürzungen: ALT: Alaninaminotransferase; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; AST: Aspartataminotransferase; ULN: Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal).	

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

Bei Patient:innen mit leichter, mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung gemäß Child-Pugh-Klassifikation ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.

Ältere Patient:innen

Bei älteren Patient:innen (> 65 Jahre) ist keine zusätzliche Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Fedratinib wird oral eingenommen.

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

Überdosierung

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

Gegenanzeigen

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

Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Enzephalopathie, einschließlich Wernicke-Enzephalopathie

Fälle von schwerwiegender und tödlich endender Enzephalopathie, einschließlich der Wernicke-Enzephalopathie, wurden bei Patient:innen berichtet, die Fedratinib einnahmen. Bei der Wernicke-Enzephalopathie handelt es sich um einen neurologischen Notfall, der auf einen Mangel an Thiamin (Vitamin B1) zurückzuführen ist. Zu den Anzeichen und Symptomen der Wernicke-Enzephalopathie können Ataxie, psychische Veränderungen und Ophthalmoplegie (z. B. Nystagmus, Diplopie) gehören. Jede psychische Veränderung, Verwirrung oder Gedächtnisstörung sollte Anlass zur Besorgnis über eine mögliche Enzephalopathie, einschließlich der Wernicke-Enzephalopathie, geben und eine vollständige Beurteilung, einschließlich einer neurologischen Untersuchung, einer Beurteilung des Thiaminspiegels und einer Bildgebung nach sich ziehen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation).

Schwerwiegende Fälle von Enzephalopathie, einschließlich eines bestätigten Falls einer Wernicke-Enzephalopathie, wurden bei 1,3 % (8/608) der Patient:innen berichtet, die in klinischen Studien mit Fedratinib behandelt wurden; 7 Patient:innen nahmen vor dem Auftreten neurologischer Befunde Fedratinib in einer Dosierung von 500 mg täglich ein und wiesen prädisponierende Faktoren wie Mangelernährung, gastrointestinale Nebenwirkungen und

andere Risikofaktoren auf, die zu Thiaminmangel führen konnten. Bei einem/einer Patienten/Patientin, der/die mit 400 mg Fedratinib behandelt wurde, wurde eine hepatische Enzephalopathie festgestellt. Die meisten Ereignisse klangen mit einigen verbleibenden neurologischen Symptomen wie Gedächtnisverlust, kognitive Beeinträchtigung und Schwindelgefühl ab, mit Ausnahme eines tödlich verlaufenen Falles (1/608; 0,16 %). Dabei handelte es sich um einen/eine Patienten/Patientin mit Kopf- und Halskrebs, Hirnmetastasen, Schwierigkeiten beim Essen und Gewichtsverlust, der/die in einer Studie für eine andere Indikation 500 mg Fedratinib erhielt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 für eine Anleitung bezüglich Überwachung und Management sowie Abschnitt 4.9 der Fachinformation).

Die Thiaminspiegel und der Ernährungszustand der Patient:innen sollten vor Beginn der Behandlung mit Fedratinib, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung (z. B. monatlich während der ersten 3 Monate und danach alle 3 Monate) und wie klinisch angezeigt beurteilt werden. Die Behandlung mit Fedratinib sollte bei Patient:innen mit Thiaminmangel nicht begonnen werden. Vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung sollten die Thiaminspiegel aufgefüllt werden, wenn sie niedrig sind. Bei Verdacht auf Enzephalopathie ist die Behandlung mit Fedratinib sofort abzubrechen und eine parenterale Thiaminbehandlung einzuleiten, wobei alle möglichen Ursachen zu prüfen sind. Die Patient:innen sollten überwacht werden, bis die Symptome abgeklungen sind oder sich gebessert und die Thiaminspiegel sich normalisiert haben (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation).

Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie

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

Anämie

Eine Anämie tritt im Allgemeinen innerhalb der ersten 3 Monate der Behandlung auf. Patient:innen, die zu Beginn der Therapie einen Hämoglobinspiegel unter 10,0 g/dl haben, entwickeln während der Behandlung mit höherer Wahrscheinlichkeit eine Anämie von Grad 3 oder höher und sollten sorgfältig überwacht werden (z. B. einmal wöchentlich im 1. Monat, bis der Hämoglobinspiegel sich verbessert). Patient:innen, die eine Anämie entwickeln, können Bluttransfusionen benötigen. Patient:innen, die eine Anämie – insbesondere eine Erythrozyten-Transfusionsabhängigkeit – entwickeln, sollte eine Dosisreduktion erwägen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation).

Thrombozytopenie

Eine Thrombozytopenie tritt im Allgemeinen innerhalb der ersten 3 Monate der Behandlung auf. Patient:innen, die zu Beginn der Therapie eine niedrige Thrombozytenzahl ($< 100 \times 10^9/l$) haben, entwickeln während der Behandlung mit höherer Wahrscheinlichkeit eine Thrombozytopenie Grad 3 oder höher und sollten sorgfältig überwacht werden (z. B. einmal wöchentlich im 1. Monat, bis die Thrombozytenzahl sich verbessert) (siehe Abschnitte 4.2 und

4.8 der Fachinformation). Eine Thrombozytopenie ist im Allgemeinen reversibel und wird in der Regel durch unterstützende Behandlung wie Dosisunterbrechungen, Dosisreduktion und/oder Thrombozytentransfusionen, falls erforderlich, gehandhabt. Die Patient:innen sollten auf das erhöhte Blutungsrisiko, das mit einer Thrombozytopenie assoziiert ist, aufmerksam gemacht werden.

Neutropenie

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

Gastrointestinale Ereignisse

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

Hepatische Toxizität

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

Erhöhte Amylase/Lipase

Unter der Behandlung mit Fedratinib wurden Erhöhungen der Amylase und/oder Lipase und ein Fall von Pankreatitis berichtet. Amylase und Lipase der Patient:innen sollten bei Behandlungsbeginn, in den ersten 3 Monaten mindestens monatlich, während der Behandlung in regelmäßigen Abständen und wie klinisch angezeigt überwacht werden. Wenn eine Toxizität beobachtet wird, sollten die Patient:innen bis zur Ausheilung mindestens alle 2 Wochen überwacht werden. Für Amylase und/oder Lipase von Grad 3 oder höher werden Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation).

Erhöhtes Kreatinin

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

Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Verabreichung von Fedratinib mit starken CYP3A4-Inhibitoren erhöht die Fedratinib-Exposition. Eine erhöhte Exposition mit Fedratinib kann das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen. Anstelle von starken CYP3A4-Inhibitoren sollten alternative Therapien in Betracht gezogen werden, die die CYP3A4-Aktivität nicht stark hemmen. Wenn starke CYP3A4-Inhibitoren nicht ersetzt werden können, sollte die Dosis von Fedratinib bei Verabreichung mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Ritonavir) reduziert werden. Die Patient:innen sollten sorgfältig (z. B. mindestens wöchentlich) in Bezug auf die Sicherheit überwacht werden. Bei länger andauernder gleichzeitiger Anwendung eines moderaten CYP3A4-Inhibitors können eine engmaschige Überwachung der Sicherheit und, falls notwendig, Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation).

Wirkstoffe, die gleichzeitig CYP3A4 und CYP2C19 hemmen (z. B. Fluconazol, Fluvoxamin), oder die Kombination von CYP3A4- und CYP2C19-Inhibitoren können die Fedratinib-Exposition erhöhen. Daher können bei Patient:innen, die gleichzeitig duale Inhibitoren von CYP3A4 und CYP2C19 anwenden, eine intensivere Überwachung der Sicherheit und, falls notwendig, Dosisanpassungen von Fedratinib aufgrund von Nebenwirkungen erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation).

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

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

Wenn Fedratinib zusammen mit Wirkstoffen verabreicht werden soll, die renal über den organischen Kationentransporter (Organic Cation Transporter, OCT) 2 und das Multidrug and Toxin Extrusion (MATE)1/2-K Protein ausgeschieden werden (z. B. Metformin), ist Vorsicht geboten und Dosisanpassungen sollten nach Bedarf erfolgen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

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

Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse

In einer großen, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie zu Tofacitinib (ein anderer JAK-Inhibitor) bei Patient:innen ab 50 Jahren mit rheumatoider Arthritis mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor, wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu Tumornekrosefaktoren (TNF)-Inhibitoren eine höhere Rate von schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (Major Adverse Cardiovascular Event, MACE), definiert als kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt (MI) und nichttödlicher Schlaganfall, beobachtet. Bei Patient:innen, die Fedratinib erhielten, wurden Fälle von MACE berichtet. Vor Beginn oder Fortsetzung der Behandlung mit Fedratinib müssen Nutzen und Risiken der Behandlung für die individuellen Patient:innen abgewogen werden. Dies gilt insbesondere für Patient:innen ab 65 Jahren, für Patient:innen, die aktuell Raucher:innen sind oder lange Zeit Raucher:innen waren, sowie für Patient:innen mit anamnestisch bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren.

Thrombose

In einer großen, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie zu Tofacitinib (ein anderer JAK-Inhibitor) bei Patient:innen ab 50 Jahren mit rheumatoider Arthritis mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor, wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren dosisabhängig eine höhere Rate von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) beobachtet, darunter tiefe Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE).

Bei Patient:innen, die Fedratinib erhielten, wurden Fälle von TVT und LE berichtet. Vor Beginn oder Fortsetzung der Behandlung mit Fedratinib müssen Nutzen und Risiken der Behandlung für die betreffenden Patient:innen abgewogen werden, insbesondere bei Patient:innen mit kardiovaskulären Faktoren (siehe auch Abschnitt 4.4 der Fachinformation „Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)“).

Bei Patient:innen mit bekannten Risikofaktoren für VTE, außer kardiovaskulären oder malignitätsbedingten Risikofaktoren, sollte Fedratinib mit Vorsicht angewendet werden. Zu den Risikofaktoren für VTE, außer kardiovaskulären oder malignitätsbedingten Risikofaktoren, zählen frühere VTE, Patient:innen, die sich großen operativen Eingriffen unterziehen, Immobilisation, Anwendung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva oder einer Hormonersatztherapie sowie vererbte Blutgerinnungsstörung.

Die Patient:innen sollten während der Behandlung mit Fedratinib in regelmäßigen Abständen in Bezug auf Veränderungen des VTE-Risikos wiederholt beurteilt werden.

Patient:innen mit Anzeichen und Symptomen von VTE müssen umgehend untersucht werden und bei Verdacht auf VTE ist die Behandlung mit Fedratinib, unabhängig von der Dosis, abzubrechen.

Sekundäre Malignitäten

In einer großen, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie zu Tofacitinib (ein anderer JAK-Inhibitor) bei Patient:innen ab 50 Jahren mit rheumatoider Arthritis mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor, wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine höhere Rate von malignen Erkrankungen, insbesondere Lungenkrebs, Lymphomen und nicht-melanozytärer Hautkrebs (Non-Melanoma Skin Cancer, NMSC), beobachtet.

Bei Patient:innen, die JAK-Inhibitoren einschließlich Fedratinib erhielten, wurden Lymphome sowie andere maligne Erkrankungen berichtet. Vor Beginn oder Fortsetzung der Behandlung mit Fedratinib sollten Nutzen und Risiken der Behandlung für die individuellen Patient:innen abgewogen werden, insbesondere bei Patient:innen ab 65 Jahren sowie bei Patient:innen, die aktuell Raucher:innen sind oder lange Zeit Raucher:innen waren.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patient:innen

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

Sonstige Bestandteile

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Fedratinib

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

Starke und moderate CYP3A4-Inhibitoren

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

Auf der Grundlage von physiologiebasierten pharmakokinetischen (PBPK) Simulationen vergrößert die gleichzeitige Anwendung moderater CYP3A4-Inhibitoren, Erythromycin (500 mg dreimal täglich) oder Diltiazem (120 mg zweimal täglich), und einmal täglich verabreichtem Fedratinib 400 mg voraussichtlich die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (Area Under the Concentration-time Curve, AUC) von Fedratinib im Steady State

um das 1,1-Fache. Nebenwirkungen nach einer länger andauernden gleichzeitigen Anwendung eines moderaten CYP3A4-Inhibitors können nicht ausgeschlossen werden.

Gleichzeitige Hemmung von CYP3A4 und CYP2C19

Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol (dualer Inhibitor von CYP3A4 und CYP2C19, 200 mg einmal täglich) mit einer Einzeldosis Fedratinib (100 mg) erhöhte die AUC_{inf} von Fedratinib um das 1,7-Fache.

Auf der Grundlage von PBPK-Simulationen wird durch die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol (200 mg einmal täglich) mit Fedratinib 400 mg einmal täglich die AUC von Fedratinib im Steady State voraussichtlich um das 1,5-Fache vergrößert.

Aufgrund einer möglichen Erhöhung der Fedratinib-Exposition kann bei Patient:innen, die gleichzeitig duale Inhibitoren von CYP3A4 und CYP2C19 anwenden, eine intensivere Überwachung der Sicherheit erforderlich sein und, falls notwendig, Dosisanpassungen von Fedratinib aufgrund von Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Starke und moderate CYP3A4-Induktoren

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

Protonenpumpenhemmer

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

Wirkung von Fedratinib auf andere Arzneimittel

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

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

Auswirkungen auf Transporter

In in-vitro-Studien hemmt Fedratinib P-Glykoprotein (P-gp), Breast Cancer Resistance Protein (BCRP), MATE1/2-K, Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP)1B1, OATP1B3 und Organic Cation Transporter (OCT)2. Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis

Fedratinib (600 mg) mit einer Einzeldosis Digoxin (P-gp Substrat: 0,25 mg), Rosuvastatin (OATP1B1/1B3 und BCRP-Substrat: 10 mg) sowie Metformin (OCT2 und MATE1/2-K Substrat: 1000 mg) hatte keinen klinisch bedeutsamen Effekt auf die AUC_{inf} von Digoxin, Rosuvastatin und Metformin. Die renale Clearance von Metformin verringerte sich bei Anwesenheit von Fedratinib um 36 %. Die glukosesenkende pharmakodynamische Wirkung von Metformin zeigte sich bei Anwesenheit von Fedratinib reduziert mit einer 17 % höheren Glucose AUC_{0-3h} . Bei Arzneimitteln, die renal über OCT2 und MATE1/2-K ausgeschieden werden, ist Vorsicht geboten und Dosisanpassungen sollten nach Bedarf erfolgen.

Hämatopoetische Wachstumsfaktoren

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Fedratinib eine Schwangerschaft zu vermeiden sowie während der Behandlung mit Fedratinib und für mindestens einen Monat nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Daten bezüglich der Anwendung von Fedratinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation); die Exposition in diesen Studien war geringer als die humane Exposition mit der empfohlenen Dosis. Basierend auf seinem Wirkmechanismus kann Fedratinib den Fötus schädigen. Fedratinib gehört zur Medikamentenklasse der JAK-Inhibitoren, die bei trächtigen Ratten und Kaninchen bei klinisch relevanter Exposition nachweislich zu embryo-fetaler Mortalität und Teratogenität geführt haben.

Fedratinib ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens einen Monat nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Wenn Fedratinib während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn die Patientin während der Einnahme dieses Arzneimittels schwanger wird, ist die Patientin auf die potenzielle Gefährdung des Fötus hinzuweisen.

Stillzeit

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

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung für Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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

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

EPAR Annex IV trifft nicht zu. Es sind jedoch entsprechende Angaben für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels in Annex IId des EPAR für Fedratinib beschrieben (EMA 2021).

Risikomanagement-Plan

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen

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

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Maßnahmen zur Risikominimierung sind dem RMP zu Fedratinib (Inrebic®) entnommen (BMS 2023) und in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 3-22: Routinemaßnahmen zur Risikominimierung entsprechend dem RMP

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken	
Anämie	<p>Routine-Risikokommunikation</p> <p><u>Fachinformation</u></p> <p><i>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</i></p> <p>Nähere Informationen zu Anämie-Ereignissen</p> <p>Anämie ist als sehr häufige unerwünschte Arzneimittelwirkung gelistet.</p> <p><u>Packungsbeilage</u></p> <p><i>Abschnitt 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?</i></p> <p>Anämie ist als sehr häufige Nebenwirkung gelistet.</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen</p> <p><u>Fachinformation</u></p> <p><i>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</i></p> <p>Beinhaltet nähere Informationen zu durchzuführenden Dosisreduktionen bei Auftreten einer Anämie Grad 3 und höher (Transfusion indiziert) während der Behandlung mit Fedratinib.</p> <p><i>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i></p> <p>Warnhinweise, dass die Behandlung mit Fedratinib Anämie verursachen kann (im Allgemeinen innerhalb der ersten 3 Monate der Behandlung), dass vor Beginn der Behandlung mit Fedratinib, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und nach klinischer Indikation die Ausgangswerte des Vollblutbilds bestimmt werden sollten, und dass gegebenenfalls Bluttransfusionen und/oder Dosisreduktionen notwendig sind.</p> <p><u>Packungsbeilage</u></p> <p><i>Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der Einnahme von Fedratinib beachten?</i></p> <p>Warnhinweise, mit einem/einer Arzt/Ärztin oder Apotheker/Apothekerin zu sprechen, wenn vor und während der Behandlung mit Fedratinib Anzeichen für eine niedrige Konzentrationen roter Blutkörperchen vorhanden sind, dass vor und während der Behandlung mit Fedratinib Blutuntersuchungen durchgeführt werden, und dass basierend auf den Ergebnissen der Blutuntersuchungen die Fedratinib-Dosis gegebenenfalls angepasst oder die Behandlung abgebrochen wird.</p> <p>Weitere Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die über die Produktinformation hinausgehen</p> <p>Keine vorgeschlagen</p> <p>Rechtsstatus</p> <p>Fedratinib ist ein Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung.</p>
Thrombozytopenie/ Blutungen	<p>Routine-Risikokommunikation</p> <p><u>Fachinformation</u></p> <p><i>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</i></p> <p>Nähere Informationen zu Thrombozytopenie-Ereignissen</p> <p>Thrombozytopenie ist als sehr häufige unerwünschte Arzneimittelwirkung gelistet.</p> <p><u>Packungsbeilage</u></p> <p><i>Abschnitt 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?</i></p> <p>Thrombozytopenie ist als sehr häufige Nebenwirkung gelistet.</p> <p>Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen</p> <p><u>Fachinformation</u></p> <p><i>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</i></p> <p>Beinhaltet nähere Informationen zu durchzuführenden Dosisanpassungen bei Auftreten einer Thrombozytopenie Grad 3 mit aktiven Blutungen oder Thrombozytopenie Grad 4.</p> <p><i>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i></p> <p>Warnhinweise, dass die Behandlung mit Fedratinib Thrombozytopenie verursachen kann (im Allgemeinen innerhalb der ersten 3 Monate der</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Behandlung), dass vor Beginn der Behandlung mit Fedratinib, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und nach klinischer Indikation die Ausgangswerte des Vollblutbilds bestimmt werden sollten, und dass Thrombozytopenie im Allgemeinen reversibel ist und in der Regel durch unterstützende Maßnahmen wie Dosisunterbrechung, Dosisreduktion und/oder Thrombozytentransfusionen gehandhabt wird.</p> <p><u>Packungsbeilage</u></p> <p><i>Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der Einnahme von Fedratinib beachten?</i></p> <p>Warnhinweise, mit einem/einer Arzt/Ärztin oder Apotheker/Apothekerin zu sprechen, wenn vor und während der Behandlung mit Fedratinib Anzeichen für eine niedrige Anzahl an Blutplättchen vorhanden sind, dass vor und während der Behandlung mit Fedratinib Blutuntersuchungen durchgeführt werden, und dass basierend auf den Ergebnissen der Blutuntersuchungen die Fedratinib-Dosis gegebenenfalls angepasst oder die Behandlung abgebrochen wird.</p> <p>Weitere Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die über die Produktinformation hinausgehen</p> <p>Keine vorgeschlagen</p> <p>Rechtsstatus</p> <p>Fedratinib ist ein Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung.</p>
Enzephalopathie, einschließlich Wernicke-Enzephalopathie	<p>Routine-Risikokommunikation</p> <p><u>Fachinformation</u></p> <p><i>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i></p> <p>Beinhaltet die Angabe, dass Enzephalopathie, einschließlich Wernicke-Enzephalopathie, bei mit Fedratinib behandelten Patient:innen aufgetreten ist, mit näheren Informationen zu Anzeichen und Symptomen.</p> <p><i>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</i></p> <p>Nähere Informationen zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen Wernicke-Enzephalopathie: Wernicke-Enzephalopathie ist als häufige unerwünschte Arzneimittelwirkung gelistet.</p> <p><u>Packungsbeilage</u></p> <p><i>Abschnitt 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?</i></p> <p>Nähere Informationen zu den Nebenwirkungen der Enzephalopathie, einschließlich Wernicke-Enzephalopathie</p> <p>Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen</p> <p><u>Fachinformation</u></p> <p><i>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</i></p> <p>Handlungsempfehlung zur Wiederanhebung niedriger Thiaminspiegel. Richtlinien zu Dosisanpassungen bei gastrointestinaler Toxizität und Thiaminspiegeln außerhalb des Normbereichs.</p> <p><i>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i></p> <p>Beinhaltet einen Warnhinweis, dass die Behandlung mit Fedratinib bei Patient:innen mit Thiaminmangel nicht begonnen werden sollte, und dass die Thiaminspiegel und der Ernährungszustand der Patient:innen vor Beginn der Behandlung mit Fedratinib, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung (z. B. monatlich während der ersten 3 Monate und danach alle 3 Monate) und wie klinisch angezeigt beurteilt werden sollten. Warnhinweis bezüglich gastrointestinaler Toxizität und Thiaminspiegeln. Warnhinweis, dass bei</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Verdacht auf Enzephalopathie, einschließlich Wernicke-Enzephalopathie, die Behandlung mit Fedratinib sofort abzubrechen und eine parenterale Thiaminbehandlung einzuleiten ist, wobei alle möglichen Ursachen zu prüfen sind. Bis die Symptome abklingen oder sich bessern und sich die Thiaminspiegel normalisieren sind die Patient:innen zu überwachen.</p> <p><u>Packungsbeilage</u></p> <p><i>Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der Einnahme von Inrebic beachten?</i></p> <p>Warnhinweise, mit einem/einer Arzt/Ärztin oder Apotheker/Apothekerin zu sprechen, wenn vor und während der Behandlung mit Fedratinib Anzeichen für Enzephalopathie, einschließlich Wernicke-Enzephalopathie, vorhanden sind, dass vor und während der Behandlung mit Fedratinib Blutuntersuchungen zur Überprüfung des Vitamin-B1-Spiegels durchgeführt werden, und dass basierend auf den Ergebnissen der Blutuntersuchungen die Fedratinib-Dosis gegebenenfalls angepasst oder die Behandlung abgebrochen werden muss.</p> <p>Weitere Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die über die Produktinformation hinausgehen</p> <p>Keine vorgeschlagen</p> <p>Rechtsstatus</p> <p>Fedratinib ist ein Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung.</p>
Gastrointestinale Toxizität (Diarrhoe, Nausea, Erbrechen)	<p>Routine-Risikokommunikation</p> <p><u>Fachinformation</u></p> <p><i>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i></p> <p>Beinhaltet Warnhinweis, dass Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkung bei mit Fedratinib behandelten Patient:innen gehören.</p> <p><i>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</i></p> <p>Diarrhoe, Erbrechen und Übelkeit sind als sehr häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen gelistet.</p> <p><u>Packungsbeilage</u></p> <p><i>Abschnitt 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?</i></p> <p>Durchfall, Erbrechen und Übelkeit sind als sehr häufige Nebenwirkungen gelistet.</p> <p>Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen</p> <p><u>Fachinformation</u></p> <p><i>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</i></p> <p>Empfehlung, in den ersten 8 Wochen der Behandlung prophylaktische Antiemetika gemäß lokaler Behandlungsstandards zu verwenden und danach wie klinisch angezeigt fortzusetzen. Die Verabreichung von Fedratinib mit einer fettreichen Mahlzeit kann die Häufigkeit von Übelkeit und Erbrechen verringern.</p> <p><i>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i></p> <p>Enthält Ratschläge bezüglich prophylaktischer Therapie und der Behandlung, die beim Auftreten der Symptome erfolgen sollte. Ratschlag, dass die Thiaminspiegel überwacht und bei Bedarf aufgefüllt werden sollten.</p> <p><u>Packungsbeilage</u></p> <p><i>Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der Einnahme von Inrebic beachten?</i></p> <p>Warnhinweise, mit einem/einer Arzt/Ärztin oder Apotheker/Apothekerin zu sprechen, wenn vor und während der Behandlung mit Fedratinib Symptome</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
	<p>einschließlich Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall vorhanden sind.</p> <p>Weitere Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die über die Produktinformation hinausgehen</p> <p>Keine vorgeschlagen</p> <p>Rechtsstatus</p> <p>Fedratinib ist ein Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung.</p>
Wichtige potenzielle Risiken	
Pankreatitis	<p>Routine-Risikokommunikation</p> <p><u>Fachinformation</u></p> <p><i>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</i></p> <p>Nähere Informationen zum Auftreten von Pankreatitis, erhöhter Lipase und erhöhter Amylase. Erhöhte Lipase und erhöhte Amylase sind als sehr häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen gelistet.</p> <p><u>Packungsbeilage</u></p> <p><i>Abschnitt 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?</i></p> <p>Veränderungen der Blutwertergebnisse (Erhöhung der Amylase- und Lipasespiegel) sind als sehr häufige Nebenwirkungen gelistet.</p> <p>Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen</p> <p><u>Fachinformation</u></p> <p><i>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</i></p> <p>Beinhaltet Dosisempfehlungen für andere nicht-hämatologische Toxizitäten \geq Grad 3.</p> <p><i>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i></p> <p>Beinhaltet die Angabe, dass Amylase und Lipase der Patient:innen bei Behandlungsbeginn, in den ersten 3 Monaten mindestens monatlich und wie klinisch angezeigt überwacht werden sollten. Wenn eine Toxizität beobachtet wird, sollten die Patient:innen bis zur Ausheilung mindestens alle 2 Wochen überwacht werden.</p> <p><u>Packungsbeilage</u></p> <p><i>Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der Einnahme von Inrebic beachten?</i></p> <p>Warnhinweis, während der Behandlung mit Fedratinib mit einem/einer Arzt/Ärztin oder Apotheker/Apothekerin zu sprechen, falls die Patient:innen Probleme mit der Bauchspeicheldrüse oder Leberprobleme oder Nierenprobleme haben oder jemals gehabt haben. Angabe, dass vor und während der Behandlung mit Fedratinib Blutuntersuchungen durchgeführt werden, um die Funktion der Bauchspeicheldrüse zu überprüfen, und dass basierend auf den Ergebnissen der Blutuntersuchungen die Fedratinib-Dosis gegebenenfalls angepasst oder die Behandlung abgebrochen werden muss.</p> <p>Weitere Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die über die Produktinformation hinausgehen</p> <p>Keine vorgeschlagen</p> <p>Rechtsstatus</p> <p>Fedratinib ist ein Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung.</p>

Schwere Lebertoxizität	<p>Routine-Risikokommunikation</p> <p><u>Fachinformation</u></p> <p><i>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</i></p> <p>Nähere Informationen zum Auftreten von erhöhter ALT und erhöhter AST. Erhöhte ALT und erhöhte AST sind als sehr häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen gelistet.</p> <p><u>Packungsbeilage</u></p> <p><i>Abschnitt 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?</i></p> <p>Veränderungen der Blutwertergebnisse (ALT erhöht, AST erhöht) sind als sehr häufige Nebenwirkungen gelistet.</p> <p>Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen</p> <p><u>Fachinformation</u></p> <p><i>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</i></p> <p>Beinhaltet Dosisempfehlungen im Falle von ALT, AST oder Bilirubin \geq Grad 3.</p> <p><i>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i></p> <p>Beinhaltet die Angabe, dass die Leberfunktion der Patient:innen bei Behandlungsbeginn, in den ersten 3 Monaten mindestens monatlich, während der Behandlung in regelmäßigen Abständen und wie klinisch angezeigt überwacht werden sollte. Wenn eine Toxizität beobachtet wird, sollten die Patient:innen bis zur Ausheilung mindestens alle 2 Wochen überwacht werden.</p> <p><u>Packungsbeilage</u></p> <p><i>Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der Einnahme von Inrebic beachten?</i></p> <p>Warnhinweis, während der Behandlung mit Fedratinib mit einem/einer Arzt/Ärztin oder Apotheker/Apothekerin zu sprechen, falls die Patient:innen Leberprobleme haben oder jemals gehabt haben. Angabe, dass vor und während der Behandlung mit Fedratinib Blutuntersuchungen durchgeführt werden, um die Leberfunktion zu überprüfen, und dass basierend auf den Ergebnissen der Blutuntersuchungen die Fedratinib-Dosis gegebenenfalls angepasst oder die Behandlung abgebrochen werden muss.</p> <p>Weitere Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die über die Produktinformation hinausgehen</p> <p>Keine vorgeschlagen</p> <p>Rechtsstatus</p> <p>Fedratinib ist ein Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung.</p>
Schwere Infektionen einschließlich viraler Reaktivierung	<p>Routine-Risikokommunikation</p> <p>Keine vorgeschlagen</p> <p>Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen</p> <p>Keine vorgeschlagen</p> <p>Weitere Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die über die Produktinformation hinausgehen</p> <p>Keine vorgeschlagen</p> <p>Rechtsstatus</p> <p>Fedratinib ist ein Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung.</p>

Langzeitsicherheit, einschließlich sekundärer Malignitäten	<p>Routine-Risikokommunikation Keine vorgeschlagen</p> <p>Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen Keine vorgeschlagen</p> <p>Weitere Routine-Risikominimierungstätigkeiten, die über die Produktinformation hinausgehen Keine vorgeschlagen</p> <p>Rechtsstatus Fedratinib ist ein Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung.</p> <p>Hinweis: Langzeitsicherheit, einschließlich sekundärer Malignitäten ist im RMP als fehlende Information aufgeführt, das heißt, es handelt sich um Informationen zur Sicherheit des Arzneimittels, die derzeit fehlen und noch gesammelt werden müssen (z. B. zur langfristigen Anwendung des Medikaments).</p>
Abkürzungen: ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; RMP: Risikomanagement-Plan; ULN: Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal).	

Die in Tabelle 3-22 beschriebenen Routinemaßnahmen zur Risikominimierung sind für die Handhabung der Sicherheitsbedenken des Arzneimittels ausreichend; zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung sind nicht vorgesehen (RMP Part V. Section 5.1; BMS 2023).

Als zusätzliche Pharmakovigilanzaktivität hinsichtlich aller beschriebenen Risiken wurde die Studie FREEDOM2 durchgeführt. Das primäre Ziel der Studie FREEDOM2 war die Beurteilung der Wirksamkeit von Fedratinib (anhand des Anteils der Patient:innen mit Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ gegenüber Baseline) im Vergleich zu BAT. Zu den sekundären Zielen der Studie gehörten die Beurteilung der Sicherheit von Fedratinib und die Untersuchung der Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen bezüglich gastrointestinaler Ereignisse und Enzephalopathie, einschließlich Wernicke-Enzephalopathie (RMP Summary of the Risk Management Plan Abschnitt II.C.2; BMS 2023).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung für Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bestehen nicht.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung für Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2023. *Fedratinib: Risk Management Plan*. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/inrebic>, abgerufen am: 15.01.2025.
2. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2024. *Inrebic[®] 100 mg Hartkapseln. Mai 2024 (Stand der Fachinformation)*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 15.01.2025.
3. European Medicines Agency (EMA) 2021. *European Public Assessment Report Inrebic*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inrebic-epar-public-assessment-report_en.pdf, abgerufen am: 15.01.2025.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-23 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die

Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Labor: Thiamin, Vollblutbild, Amylase/Lipase, Blut-Harnstoff-Stickstoff, Kreatinin	<p>„Vor Beginn der Behandlung mit Inrebic, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wie klinisch angezeigt sollten die Werte von Thiamin (Vitamin B1), ein großes Blutbild, Leberpanel, Amylase/Lipase, Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN) und Kreatinin erhoben werden.“ Seite 1, Abschnitt 4.2</p> <p>„Große Blutbilder sollten vor Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wie klinisch angezeigt erstellt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).“ Seite 2, Abschnitt 4.4</p> <p>„Die Leberfunktion der Patienten sollte bei Behandlungsbeginn, in den ersten 3 Monaten mindestens monatlich, während der Behandlung in regelmäßigen Abständen und wie klinisch angezeigt überwacht werden.“ Seite 3, Abschnitt 4.4</p> <p>„Amylase und Lipase der Patienten sollten bei Behandlungsbeginn, in den ersten 3 Monaten mindestens monatlich, während der Behandlung in regelmäßigen Abständen und wie klinisch angezeigt überwacht werden.“ Seite 3, Abschnitt 4.4</p> <p>„Die Kreatininspiegel der Patienten sollten bei Behandlungsbeginn, in den ersten 3 Monaten mindestens monatlich, während der Behandlung in regelmäßigen Abständen und wie klinisch angezeigt überwacht werden.“ Seite 3, Abschnitt 4.4</p>	ja

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
2	Antiemetikum	„Es wird empfohlen, in den ersten 8 Wochen der Behandlung prophylaktische Antiemetika gemäß lokaler Behandlungsstandards zu verwenden und danach wie klinisch angezeigt fortzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).“ Seite 1, Abschnitt 4.2	ja
3	Dosismanagement von Thiaminspiegeln	„Eine Behandlung mit Inrebic sollte bei Patienten mit Thiaminmangel erst begonnen werden, wenn die Thiaminspiegel aufgefüllt worden sind (siehe Abschnitt 4.4)“ Seite 1, Abschnitt 4.2 „Vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung sollten niedrige Thiaminspiegel aufgefüllt werden, wenn sie niedrig sind. Während der Behandlung sollten Thiaminspiegel in regelmäßigen Abständen (z. B. monatlich während der ersten 3 Monate und danach alle 3 Monate) und wie klinisch angezeigt (siehe Abschnitt 4.4) beurteilt werden.“ Seite 1, Abschnitt 4.2	ja
Quelle: Fachinformation (BMS 2024).			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: Mai 2024

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-23, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-23 bei.

Nicht zutreffend.

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

EBM in der Fassung mit Wirkung vom 19.11.2024 (2024 / Quartal 4) (KBV 2024).

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2024. *Inrebic® 100 mg Hartkapseln. Mai 2024 (Stand der Fachinformation)*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 15.01.2025.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2024. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen, Berlin, Stand 2024/4*. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4._Quartal_2024.pdf, abgerufen am: 04.12.2024.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-24: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Num- mer	Studien- titel	Name des Studienre- gisters/der Studien- ergebnis- datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs- studie [ja/nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer über alle Prüf- stellen	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer an deutschen Prüf- stellen
nicht zutreffend								
Gesamt								
In Prozent (%)								
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Es konnten keine Einträge für eine Referenzliste gefunden werden.