

Kurzfassung

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

Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

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

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

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Ruxolitinib

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

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

Methoden

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

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

Ergebnisse

Laufende, geplante und abgeschlossene Datenerhebungen

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

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

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

Indikationsregister

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

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

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

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

Studiendesign und Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

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

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

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

Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

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

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

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

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

Auswertung der Daten

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

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

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

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

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

Fazit

Das Konzept zur AbD für Fedratinib hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

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

Art und Methodik der Datenerhebung

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

Dauer und Umfang der Datenerhebung

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

Auswertung der Datenerhebung

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