



IQWiG-Berichte – Nr. 1135

Fedratinib (Myelofibrose) –

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G21-10
Version: 1.0
Stand: 11.06.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Fedratinib (Myelofibrose) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.03.2021

Interne Auftragsnummer

G21-10

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sonja Schiller
- Eva Höfer
- Corinna ten Thoren
- Sarah Mostardt

Schlagwörter: Fedratinib, Primäre Myelofibrose, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Fedratinib, Primary Myelofibrosis, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	10
3.2.1 Behandlungsdauer	10
3.2.2 Verbrauch	10
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	10
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	11
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	11
3.2.6 Versorgungsanteile	11
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	12
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	13
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	14
5 Literatur	15
Anhang A – Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	12
Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ANC	absolute Neutrophilenzahl
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
JAK-Inhibitor	Janus-assoziiertes Kinase-Inhibitor
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Fedratinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung der Myelofibrose. Fedratinib ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

¹ nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Myelofibrose stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Fedratinib. Demnach ist Fedratinib angezeigt für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden [2].

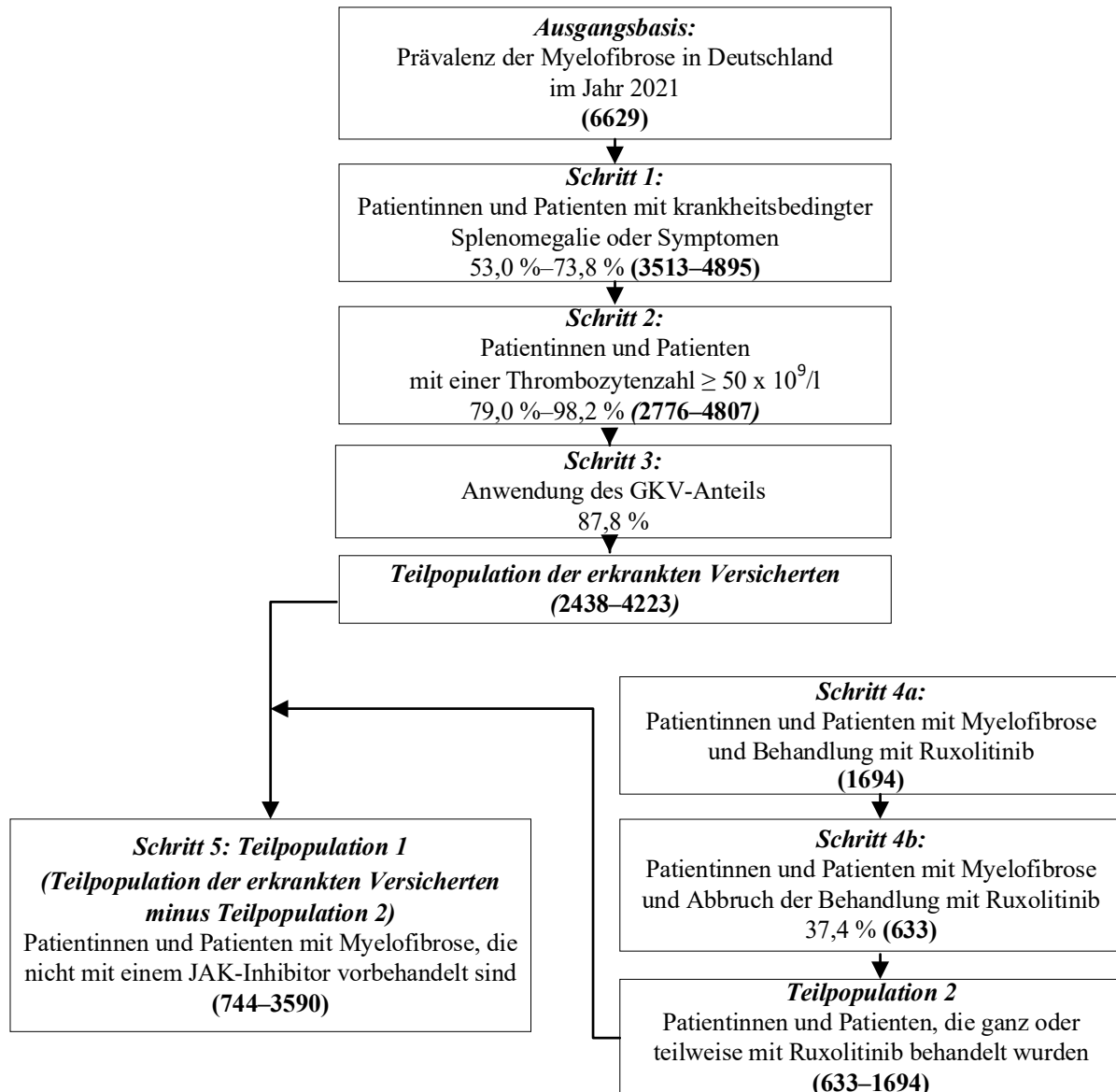
Bei der Herleitung der Zielpopulation unterteilt der pU in 2 Teilpopulationen:

- Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Myelofibrose, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind (Teilpopulation 1).
- Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Myelofibrose, die ganz oder teilweise mit Ruxolitinib behandelt wurden (Teilpopulation 2).

Unter dem Begriff Myelofibrose werden in der vorliegenden Dossierbewertung, sofern nicht abweichend beschrieben, die primäre Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose und die Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose zusammengefasst.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der GKV in mehreren Schritten, die im Folgenden beschrieben werden und in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt sind.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern. Unter dem Begriff Myelofibrose werden die primäre Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose und die Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose zusammengefasst.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; JAK-Inhibitor: Janus-assoziiierter Kinase-Inhibitor

Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Ausgangsbasis

Der pU beschreibt, dass in der Literatur eine breite Spanne von 0,5 bis 9,0 pro 100 000 Einwohner für die Prävalenz der Myelofibrose angegeben wird. Er führt aus, dass die Datenlage limitiert ist und die internationalen Angaben aufgrund von unterschiedlichen Definitionen und Diagnostik der Erkrankung, Methodik der Datenerhebung und der betrachteten Zeiträume nur eingeschränkt auf Deutschland übertragbar sind.

Daher verwendet er als Ausgangsbasis eine aus einer von ihm beauftragten Versorgungsforschungsanalyse [3] abgeleiteten Schätzung der Prävalenz von 6629 (entsprechend 8 pro 100 000 Einwohner) erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Myelofibrose in Deutschland für das Erhebungsjahr 2020. Hierbei handelt es sich entsprechend den Ausführungen des pU um eine repräsentative deutschlandweite Datenerhebung, die retrospektiv anhand von Patientenakten an teilnehmenden Behandlungszentren im ambulanten und stationären Bereich durchgeführt wurde. Die Beobachtungsperiode umfasst das 1. Halbjahr 2020. Er geht davon aus, dass die Prävalenz auf das gesamte Jahr 2020 übertragbar ist und verwendet sie auch für das Betrachtungsjahr 2021. Die Stichprobe umfasst nach Darstellung des pU 504 erwachsene Patientinnen und Patienten mit Myelofibrose aus 2 Universitätskliniken, 18 nicht universitären Kliniken sowie 28 hämato-onkologischen Praxen [3]. In die Stichprobe eingeschlossen wurden alle Patientinnen und Patienten mit der Diagnose Myelofibrose entsprechend der ICD- (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)-Codes D47.4 (Osteomyelofibrose) und D47.1 (Chronische myeloproliferative Krankheit), die eine aktive Behandlung im 1. Halbjahr 2020 erhielten oder unter ärztlicher Beobachtung ohne Behandlung (Watch & Wait) waren [3].

Die Stichprobe wurde in einem 2-stufigen Verfahren gebildet [3]. In einem 1. Schritt wurden für den stationären Bereich über die Qualitätsberichte der Krankenhäuser 521 Krankenhäuser identifiziert, die Patientinnen und Patienten mit einer Myelofibrose behandelt hatten, ihre Anzahl der behandelten Myelofibrose-Fälle bestimmt und die Krankenhäuser im obersten Quartil (85 Krankenhäuser) mit den höchsten Behandlungszahlen ausgewählt. Im ambulanten Bereich wurden 504 behandelnde hämato-onkologische Praxen oder Medizinische Versorgungszentren u. a. über Daten der Kassenärztlichen Bundesvereinigung ermittelt und diejenigen mit den höchsten Behandlungszahlen aus den 2 oberen Quartilen (262 hämato-onkologische Praxen oder Medizinische Versorgungszentren) ausgewählt. In einem 2. Schritt wurden die identifizierten Zentren angeschrieben und zur Anzahl der bei ihnen behandelten Patientinnen und Patienten im 1. Halbjahr 2020 befragt.

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen

Der pU verwendet eine Spanne von 53,0 % bis 73,8 % um auf Patientinnen und Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen einzugrenzen. Diese ermittelt er als Umkehrschluss aus einer Spanne von 26,2 % bis 47,0 % [4] der Patientinnen und Patienten, die aufgrund fehlender krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen entsprechend der Leitlinie Primäre Myelofibrose [5] mit einer aktiven Strategie des Wartens und Beobachtens (Watch & Wait) Strategie betreut werden und somit nicht in das vorliegende Anwendungsgebiet von Fedratinib fallen. Diese Spanne entnimmt er einer Publikation von Mead et al. aus dem Jahr 2019 [4], in der die Behandlungen von Patientinnen und Patienten (n = 200) in Großbritannien im Betrachtungszeitraum ab dem Zeitpunkt der Diagnose der Myelofibrose bis ≤ 5 Jahren untersucht werden [4].

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit einer Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/l$

In einem weiteren Schritt grenzt der pU durch eine Spanne von 79,0 % bis 98,2 % weiter auf diejenigen Patientinnen und Patienten mit einer Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/l$ bei Behandlungsbeginn ein. Er argumentiert, dass Fedratinib gemäß der Fachinformation nur bei der genannten Thrombozytenzahl zu Behandlungsbeginn infrage kommt [2]. Die genannte Spanne errechnet er als Umkehrschluss von 1,8 % bis 21,0 % der Patientinnen und Patienten mit einer Thrombozytenzahl von $< 50 \times 10^9/l$. Der pU entnimmt den Anteil von 1,8 % der Versorgungsforschungsanalyse. Der Anteil von 21,0 % wurde im Dossier des vorherigen Verfahrens von Ruxolitinib aus dem Jahr 2014 [6] auf Basis einer vom pU veranlassten Marktforschungsstudie geschätzt. Es ergibt sich eine Anzahl von 2776 bis 4807 Patientinnen und Patienten mit Myelofibrose und krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen, die zu Behandlungsbeginn eine Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9/l$ aufweisen.

Schritt 3: Anwendung des GKV-Anteils/ Teilpopulation der erkrankten Versicherten

Unter Anwendung des GKV-Anteils von 87,8 % [7,8] auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 errechnet der pU eine Teilpopulation der erkrankten Versicherten von 2438 bis 4223 Patientinnen und Patienten.

Schritt 4a: Patientinnen und Patienten mit Myelofibrose und Behandlung mit Ruxolitinib

Der pU verwendet einen Anteil von 0,0023 % aus dem Dossier des vorherigen Verfahrens von Ruxolitinib aus dem Jahr 2014 mit Datenstand des Jahres 2013 [6]. Dieser bildete die Zahl der mit Ruxolitinib behandelten Patientinnen und Patienten des Anwendungsgebietes an allen GKV-Patientinnen und Patienten des Jahres 2013 ab. Anschließend multipliziert er den Anteil mit der prognostizierten deutschen Wohnbevölkerung für das Jahr 2021 von 83 495 000 Personen und dem GKV-Anteil, woraus sich schließlich eine Zahl von 1694 Patientinnen und Patienten mit Myelofibrose und Behandlung mit Ruxolitinib für das Jahr 2021 ergibt.

Schritt 4b: Patientinnen und Patienten mit Myelofibrose und Abbruch der Behandlung mit Ruxolitinib/ Patientinnen und Patienten mit Myelofibrose, die ganz oder teilweise mit Ruxolitinib behandelt wurden (Teilpopulation 2)

Der pU verwendet eine Untergrenze von 37,4 % [9] für diejenigen, die eine Behandlung mit Ruxolitinib abgebrochen haben und noch leben. Diesen Anteil entnimmt er einer retrospektiven Auswertung der nationalen Krebsregister Schwedens (Betrachtungszeitraum 2001 bis 2015) und Norwegens (Betrachtungszeitraum 2002 bis 2016) von Schain et al., in der von 190 mit Ruxolitinib behandelten Patientinnen und Patienten mit Diagnose Myelofibrose 71 im Zeitverlauf die Therapie abgebrochen haben. Für die Obergrenze (100,0 %) geht er davon aus, dass alle Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit Ruxolitinib (Schritt 4a) sofort zu Fedratinib wechseln und für die Anwendung von Fedratinib geeignet sind. Unter Berücksichtigung des GKV-Anteils ergibt sich eine Anzahl von 633 bis 1694 Patientinnen und Patienten mit Myelofibrose, die ganz oder teilweise mit Ruxolitinib behandelt wurden (Teilpopulation 2).

Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit Myelofibrose, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind (Teilpopulation 1)

Von der Teilpopulation der erkrankten Versicherten (Schritt 3) subtrahiert der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation 2 (Schritt 4b) um die Teilpopulation 1 zu bestimmen. Er errechnet eine Anzahl von 744 bis 3590 Patientinnen und Patienten mit Myelofibrose, die nicht mit Ruxolitinib vorbehandelt sind (Teilpopulation 1).

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Im Folgenden werden die vorliegenden Unsicherheiten beschrieben.

Zur Ausgangsbasis

Es ist zunächst darauf hinzuweisen, dass sich die vom pU ermittelte breite Zahl der von der Zielerkrankung Betroffenen aus der Literatur zur Prävalenz von 0,5 bis 9,0 pro 100 000 Einwohner neben den vom ihm selbst bereits ausgeführten Einschränkungen (siehe 3.1.2) zum Großteil nur auf einzelne Formen der Myelofibrose bezieht und somit insgesamt unsicher ist.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet verwendet der pU zur Herleitung der Zielpopulation als Ausgangsbasis die geschätzte Prävalenz aus einer Versorgungsforschungsanalyse von 8 pro 100 000 Einwohner [3]. Diese Angabe liegt im oberen Bereich der Spanne der Prävalenzangaben, die der pU aus der Literatur ableitet. Folgende Limitationen, die u. a. auch von den Autoren der Versorgungsforschungsanalyse genannt werden, sind dabei zu beachten:

- Die verwendeten ICD-Codes D47.1 (Chronische myeloproliferative Krankheit) und D47.4 (Osteomyelofibrose) zur Erfassung der Patientinnen und Patienten für die Ausgangsbasis erscheint passend. Fraglich ist, ob aufgrund der Nichtberücksichtigung des ICD-Codes C94.6 (Myelodysplastische und myeloproliferative Krankheit, nicht klassifizierbar) weitere Patientinnen und Patienten der Zielpopulation nicht berücksichtigt wurden.
- Eine mögliche Parallelerfassung der Patientinnen und Patienten mit Myelofibrose, die in dem betreffenden Zeithorizont sowohl ambulant als auch stationär betreut worden sind, ist nicht auszuschließen. Daraus ergibt sich eine Unsicherheit und eine potenzielle Überschätzung der Patientenzahlen.
- Durch die Verwendung der 2-stufigen Stichprobe von institutionellen Behandlungseinheiten der Versorgungsanalyse und deren Patientinnen und Patienten ist ein potenzieller Selektionsbias bei der Auswahl der Behandlungszentren und eine dadurch möglicherweise bedingte nicht vorliegende Repräsentativität der erfassten Erkrankungsfälle sowie die Auswahl der in den Zentren angebotenen Interventionen nicht auszuschließen. In der Analyse wurden insgesamt 521 Krankenhäuser und 504 hämatologische Praxen in Deutschland identifiziert, die Patientinnen und Patienten mit Myelofibrose behandeln.

- Ferner sei zu befürchten, dass frühzeitig bzw. während der kurzen Erfassungsperiode verstorbene Patientinnen und Patienten sowie solche die in andere Zentren mit geringerer Frequentierung überwiesen wurden, weniger vollständig in die Studie einbezogen wurden.

Zu Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen

Der pU geht von einer Spanne von 26,2 % bis 47,0 % mit Watch & Wait-Strategie betreuter Patientinnen und Patienten aus. Für 94 von 200 (47,0 %) der Patientinnen und Patienten stellt Watch & Wait die erste Behandlungsstrategie im Beobachtungszeitraum dar. Der Anteil von 26,2 % bezieht sich allerdings lediglich auf die Gesamtheit der Therapieentscheidungen an insgesamt im Median 409 Beobachtungstagen und nicht auf die Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten und sollte deshalb nicht zur Abschätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten in Schritt 1 herangezogen werden.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit einer Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/l$

Der erwähnten Versorgungsforschungsanalyse ist für diesen Schritt, leicht abweichend von den für die Herleitung der Zielpopulation verwendeten 1,8 %, ein Anteil von 2,0 % Patientinnen und Patienten (133 von 6629 Patientinnen und Patienten) mit einer Thrombozytenzahl von $< 50 \times 10^9/l$ zu entnehmen [3]. Aus der Analyse geht außerdem hervor, dass für 11,0 % der prävalenten erwachsenen Patientinnen und Patienten Daten zur Thrombozytenzahl fehlen und als unbekannt bzw. nicht erhoben dokumentiert wurden. Daher ist es möglich, dass mehr Patientinnen und Patienten eine entsprechende Thrombozytenzahl aufweisen und der Anteil höher liegt.

Für den Anteil von 21,0 % der Patientinnen und Patienten mit einer Thrombozytenzahl von $< 50 \times 10^9/l$ [6] kann, wie in der entsprechenden Dossierbewertung [10] ausgeführt, die Validität der Angaben zum entsprechenden Anteil weiterhin nicht bewertet werden, da eine detaillierte Beschreibung der Studienmethodik fehlt.

Der pU berücksichtigt bei der Herleitung der Zielpopulation nicht, dass der Beginn einer Behandlung mit Fedratinib laut Fachinformation neben einer Einschränkung über die Thrombozytenzahl auch bei Vorliegen einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) von $< 1,0 \times 10^9/l$ nicht empfohlen wird [2]. Angaben zur Höhe des entsprechenden Anteils etwa in der beauftragten Versorgungsanalyse liegen nicht vor, sodass nicht beurteilt werden kann, ob sich hieraus eine relevante Reduktion der Zielpopulation ergibt.

Zu Schritt 4a: Patientinnen und Patienten mit Myelofibrose und Behandlung mit Ruxolitinib

Der Anteil von 0,0023 % mit Datenstand 2013 [6] ist, wie vom pU angemerkt, aufgrund der fehlenden Aktualität dieser Schätzung seit der Markteinführung von Ruxolitinib und potenziell veränderter Marktdurchdringung mit Unsicherheit behaftet.

Einordnung in das vorherige Verfahren und Gesamtfazit

Ruxolitinib war im Verfahren aus dem Jahr 2014 [10] angezeigt für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller Thrombozythämie-Myelofibrose, und es ergab sich eine Anzahl von 1614 bis 4951 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation. Im Vergleich dazu handelt es sich im aktuellen Verfahren insgesamt unter Berücksichtigung der aufgeführten Unsicherheiten um eine präzisere Abschätzung, u. a. da für die Ausgangsbasis Daten aus Deutschland verwendet wurden, alle Formen der Myelofibrose (primäre Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose und die Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose) enthalten sind und eine Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen vorgenommen wurde.

Die Angaben des pU liegen somit unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten in einer plausiblen Größenordnung.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass seine Angaben zur Inzidenz (0,1 bis 2,0 pro 100 000 Einwohner pro Jahr) und Prävalenz (0,5 bis 9,0 pro 100 000 Einwohner pro Jahr) der Myelofibrose für die nächsten 5 Jahre fortgeschrieben werden können. Längerfristig geht er aufgrund des demografischen Wandels von höheren Fallzahlen aus, da die Myelofibrose eine Krankheit des vorgerückten Alters ist.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Angaben in der Fachinformation [2]. Fedratinib wird täglich verabreicht. Da in der Fachinformation [2] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [2]. Demnach wird Fedratinib täglich in einer Dosierung von 400 mg (4 Hartkapseln je 100 mg) verabreicht.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten von Fedratinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.03.2021, der erstmaligen Listung, wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt ausschließlich die Untersuchung der Thiaminspiegel, die laut Fachinformation [2] in regelmäßigen Abständen während der Behandlung (alle 3 Monate) erhoben werden sollten. Laut Fachinformation [2] sollten weitere Werte in regelmäßigen Abständen während der Behandlung erhoben werden (z. B. Leberfunktionswerte), die der pU nicht berücksichtigt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Fedratinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 65 139,57 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU liegen insgesamt in einer plausiblen Größenordnung, auch wenn weitere Kosten zu einem geringen Anteil für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die vom pU nicht berücksichtigt wurden.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der Versorgungsanteil von Fedratinib lässt sich gemäß pU nicht zuverlässig quantifizieren. Er beschreibt, dass Fedratinib für diejenigen Patientinnen und Patienten eine Behandlungsmöglichkeit darstellt, die für eine Behandlung mit Ruxolitinib nicht oder nicht mehr infrage kommen. Er geht davon aus, dass ein erheblicher Teil der Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet mit Fedratinib behandelt werden wird. Des Weiteren beschreibt er u. a. die Kontraindikationen gemäß der Fachinformation [2] und weist darauf hin, dass Fedratinib bei Patientinnen und Patienten mit Thiamin-Defizienz nicht angewendet werden sollte.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Fedratinib wird angewendet für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Fedratinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Myelofibrose ^b , davon:	2438–4223 ^c	Die Angaben des pU liegen unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten in einer plausiblen Größenordnung und stellen im Vergleich mit den Angaben im vorherigen Verfahren von Ruxolitinib aus dem Jahr 2014 [10] aufgrund der Ausgangsbasis mit Daten aus Deutschland, Einbezug aller Formen der Myelofibrose und Eingrenzung auf krankheitsbedingte Splenomegalie oder Symptome insgesamt eine präzisere Abschätzung dar.
	diejenigen, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind (Teilpopulation 1)	744–3590	
	diejenigen, die ganz oder teilweise mit Ruxolitinib behandelt wurden (Teilpopulation 2)	633–1694	

a. Angabe des pU

b. Die Kurzbezeichnung Myelofibrose steht für erwachsene Patientinnen und Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen.

c. Summe aus den Angaben des pU in Modul 3A.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; JAK-Inhibitor: Janus-assoziiertes Kinase-Inhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Fedratinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Myelofibrose ^b , die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden	65 005,77	133,80	0	65 139,57	Die Jahrestherapiekosten liegen insgesamt in einer plausiblen Größenordnung, auch wenn weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die vom pU nicht berücksichtigt wurden.
<p>a. Angaben des pU b. Die Kurzbezeichnung Myelofibrose steht für erwachsene Patientinnen und Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; JAK-Inhibitor: Janus-assoziiertes Kinase-Inhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Celgene Europe. Fachinformation / Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Inrebic 100 mg Hartkapseln. Stand der Information: Februar 2021. 2021.
3. OncologyInformationService. Analyse zur Prävalenzbestimmung von erwachsenen Patienten mit Myelofibrose. 2020.
4. Mead A, Butt N, Nagi W et al. A Retrospective Real-World Study To Review The Current Treatment Pathways For Myelofibrosis From Across The United Kingdom (The REALISM UK Study). Br J Haematol 2019; 185(Suppl 1): 8–9.
5. Griesshammer M, Baerlocher GM, Döhner K et al. Leitlinie ICD-10 D47.1 Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen: Primäre Myelofibrose (PMF) Onkopedia [online]. 2018 [Zugriff: 15.01.2021]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/primaere-myelofibrose-pmf/@@view/pdf/20180918-051944.pdf>.
6. Novartis Pharma. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ruxolitinib (Jakavi). Modul 3A [online]. 2014 [Zugriff: 15.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-514/2014-05-14_Modul3A_Ruxolitinib.pdf.
7. Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juli 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 25.11.2020]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf.
8. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung in Deutschland, Stichtag 31.12.2019. Destatis-Datenbankabfrage [online]. 2020 [Zugriff: 25.11.2020]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
9. Schain F, Vago E, Song C et al. Survival outcomes in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib: A population-based cohort study in Sweden and Norway. Eur J Haematol 2019; 103(6): 614-619. <https://dx.doi.org/10.1111/ejh.13330>.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ruxolitinib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2014 [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a14-17_ruxolitinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf.

Anhang A – Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?