



IQWiG-Berichte – Nr. 1384

Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Fedratinib

Rapid Report

Auftrag: A21-142
Version: 1.0
Stand: 29.06.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Fedratinib

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

21.10.2021

Interne Auftragsnummer

A21-142

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

Dieser Bericht wurde ohne die Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anna-Katharina Barnert
- Katharina Hirsch
- Thomas Kaiser
- Ulrike Mikulić
- Annika Orland
- Ulrike Seay

Schlagwörter

Fedratinib, Splenomegalie, Polycythaemia vera, Primäre Myelofibrose, Thrombozytämie – hämorrhagische, Thrombozytose

Keywords

Fedratinib, Splenomegaly, Polycythemia Vera, Primary Myelofibrosis, Thrombocytomia – Essential, Thrombocytosis

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
Kurzfassung	viii
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung des Berichts	2
3 Projektverlauf	3
4 Methoden	4
5 Ergebnisse	6
5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Fedratinib	6
5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	6
5.3 Verfügbare Datenquellen	7
5.3.1 Informationsbeschaffung.....	8
5.3.1.1 Laufende und geplante Datenerhebungen zu Fedratinib	8
5.3.1.2 Abgeschlossene Datenerhebungen	8
5.3.1.3 Zusammenfassung der Datenerhebungen	8
5.3.2 Charakterisierung der Datenerhebungen	9
5.3.3 Konsequenzen aus den vorliegenden Datenerhebungen	9
5.4 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung	10
5.4.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern	10
5.4.2 Charakterisierung der Register	10
5.4.3 Beurteilung der Eignung der identifizierten Register als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V	12
5.4.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register	12
5.4.3.2 Eignungsprüfung unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register.....	12
5.5 Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b SGB V	16
5.5.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	16
5.5.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	16
5.5.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung.....	17
5.5.2 Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	18
5.5.3 Auswertung der Daten.....	21

6	Diskussion	25
7	Fazit	27
8	Literatur	29
Anhang A	Dokumentation der Informationsbeschaffung	35
Anhang B	Suchstrategien	36
B.1	Bibliografische Datenbanken	36
B.2	Studienregister	36
Anhang C	Rückmeldung zum GSG-MPN-Register	38
Anhang D	Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das identifizierte Register	51

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	xii
Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	7
Tabelle 3: Identifizierte Datenerhebungen für Fedratinib.....	9
Tabelle 4: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern.....	10
Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	27
Tabelle 6: Dokumentation der Informationsbeschaffung nach Indikationsregistern	35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AbD	anwendungsbegleitende Datenerhebung
BFI	Brief Fatigue Inventory
DIPPS	Dynamic International Prognostic Scoring System
EMA	European Medicines Agency
EnCEPP	European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30
EPAR	European public assessment report
ERNEST	European Registry for Myeloproliferative Neoplasms
EU CTR	EU Clinical Trials Register
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy - General
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GSAV	Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung
GSG-MPN	German Study Group for Myeloproliferative Neoplasms
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IRDiRC	International Rare Diseases Research Consortium
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IWG-MRT	International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment
JAK	Janus-assoziierte Kinase
MFSAF	Myelofibrosis Symptom Assessment Form
MPN	Myeloproliferative Neoplasie
MPN-SAF	Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PICO	Patienten, Intervention, Comparator, Outcome
PMF	Primäre Myelofibrose
Post-ET-MF	Post-Essenzielle-Thrombozythämie-Myelofibrose
Post-PV-MF	Post- Polycythaemia-Vera-Myelofibrose
RMP	Risk Management Plan
SAP	Statistical Analysis Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class

Abkürzung	Bedeutung
TSS	Total Symptom Score
UE	unerwünschtes Ereignis
WHO	Weltgesundheitsorganisation

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

1 Hintergrund

Auftrag zur Konzeptentwicklung für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Fedratinib

Mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) wurde 2019 die anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) im Kontext der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln (§ 35a SGB V) ergänzt [1]. AbDs können demnach vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs) sowie für Arzneimittel mit bedingter Zulassung oder Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen beauftragt werden. Ziel einer AbD ist es, eine valide Quantifizierung des Zusatznutzens zu erreichen [2]. Hierfür sind vergleichende Untersuchungen erforderlich [3]. Dem entsprechend kann der G-BA zu einer indikationsbezogenen Datenerhebung ohne Randomisierung fordern (§ 35a Abs. 3b Satz 6 SGB V). Zum anderen ist im Falle der Forderung einer AbD auch für Orphan Drugs ein Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzulegen (§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V).

Mit Beschluss vom 21.10.2021 hat der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen nach § 35a Abs. 3b Satz 6 SGB V für den Wirkstoff Fedratinib zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen 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 und für die Ruxolitinib die patientenindividuell geeignete Vergleichstherapie darstellt eingeleitet [4]. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde in diesem Zusammenhang mit der Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertungen beauftragt.

Zu Fedratinib liegt ein Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 11 i. V. m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO (Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden) vom 02.09.2021 vor [5].

2 Fragestellung des Berichts

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Fedratinib zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind und für die Ruxolitinib die patientenindividuell geeignete Vergleichstherapie darstellt.

Das Konzept soll der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V dienen und insbesondere Anforderungen enthalten an:

- die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
- die Fragestellung (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
- die Methodik der Datenerhebung,
- die Auswertung durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU).

Für die Anforderungen an das Konzept soll berücksichtigt werden, dass aussagekräftige Ergebnisse u. a. zu folgendem für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkt erzielt werden können:

- 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.

3 Projektverlauf

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 AbD und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V zu Fedratinib beauftragt.

Die Erarbeitung des Konzepts wurde auf Basis einer internen Projektskizze vorgenommen und in einem Rapid Report dokumentiert. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und mit dem Beschluss des G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

4 Methoden

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

Informationsbeschaffung

Zur Dokumentation der Informationsbeschaffung siehe Anhang A.

Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Fedratinib

In folgenden Quellen wurde nach laufenden und geplanten Datenerhebungen zu Fedratinib gesucht:

- Suche auf den Webseiten der Zulassungsbehörden EMA (European Medicines Agency) und FDA (Food and Drug Administration)
- fokussierte Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU CTR) und International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

In der folgenden Quelle wurde nach abgeschlossenen Datenerhebungen zu Fedratinib gesucht:

- fokussierte Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU CTR und ICTRP
- Website des G-BA zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs nach § 35a SGB V

Recherche nach Indikationsregistern

In folgenden Quellen wurde nach Indikationsregistern gesucht:

- fokussierte Informationsbeschaffung nach Indikationsregistern
 - bibliografische Datenbank
 - MEDLINE
 - Studienregister
 - ClinicalTrials.gov
- Portale mit Angaben zu Indikationsregistern
 - Orphanet (optional bei seltenen Erkrankungen)
 - European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (EnCEPP)
 - International Rare Diseases Research Consortium (IRDIRC) (optional bei seltenen Erkrankungen)
 - ggf. indikationsspezifische Portale
- optionale Befragung von Expertinnen und Experten zu Registern, um Informationen zu vervollständigen oder offene Fragen zu klären
- gezielte Websuche

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.

Zu den potenziell geeigneten Indikationsregistern wurden von den Registerbetreibern weitere Informationen per Fragebogen abgefragt.

Informationsbewertung

Einschätzung der Eignung der laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen für die Beantwortung der Fragestellung der AbD

- Abgleich und Darstellung der Charakteristika der abgeschlossenen, laufenden und geplanten Datenerhebungen mit der Fragestellung der AbD; Beschreibung der Teile der Fragestellung, die von diesen Datenerhebungen adressiert werden, und der Teile, für die aus diesen Erhebungen keine Information zu erwarten ist

Einschätzung der Eignung der Indikationsregister für die AbD

- Beurteilung der Qualität der Indikationsregister auf Basis der Kriterien des Rapid Reports „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ (A19-43 [3])
- Abgleich der Datenerhebung in den Indikationsregistern mit der Fragestellung der AbD

Konzeptentwicklung

Basierend auf der Eignungsprüfung der Indikationsregister und unter Berücksichtigung der abgeschlossenen, laufenden und geplanten Datenerhebungen werden Art, Dauer und Umfang sowie die Datenauswertung der AbD konzeptionell beschrieben. Dem Konzept werden die im Rapid Report A19-43 beschriebenen inhaltlichen und methodischen Anforderungen an eine versorgungsnaher Datenerhebung zugrunde gelegt.

5 Ergebnisse

5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Fedratinib

Fedratinib wurde am 09.02.2021 als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden, zugelassen.

Die Zulassung von Fedratinib für die relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind, basiert auf den Daten der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie JAKARTA, in der Fedratinib gegenüber Placebo verglichen wird. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einer PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die ein Intermediärrisiko-2 oder Hochrisikoprofil gemäß Kriterien der International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) aufwiesen.

In der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde festgestellt, dass die Studie JAKARTA mit deutlichen Unsicherheiten und Limitationen behaftet ist. Die Studie liefert keine vergleichenden Daten zwischen Fedratinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ruxolitinib. Eine relevante Unsicherheit bestand zudem insbesondere dahingehend, dass die Studie aufgrund von Verdachtsfällen von Wernicke-Enzephalopathien vorzeitig abgebrochen werden musste. Aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs und der damit einhergehenden verkürzten Beobachtungszeit liegen keine aussagekräftigen Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben vor.

Auf Basis der vorliegenden Informationen kann derzeit keine Quantifizierung des Zusatznutzens von Fedratinib im Vergleich zu Ruxolitinib erfolgen. Aussagekräftige vergleichende Daten zur Mortalität sowie zur Dauer der Therapieeffekte liegen nicht vor. Diskutiert wird, dass die Wirksamkeit der Ruxolitinib-Therapie nach ca. 3 Jahren abnimmt [6,7]. Für die Untersuchung der Langzeiteffekte sind vergleichende Daten zwischen Fedratinib und Ruxolitinib mit einer entsprechend langen Beobachtungszeit notwendig. Darüber hinaus kann sich ein möglicher Unterschied zwischen den beiden Wirkstoffen insbesondere in den UE-Endpunkten zeigen (postuliert wird hier ein möglicher Effekt bei der Infektionsrate) [6].

5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Aus dem bestehenden Informationsbedarf ergibt sich folgende Fragestellung, die mit der Abd adressiert werden soll:

- Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens von 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

Fedratinib ist zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden zugelassen.

Bei der Myelofibrose handelt es sich um eine seltene myeloproliferative Erkrankung, die zu einer zunehmenden Fibrosierung des Knochenmarks führt. Der klinische Verlauf und die prognostizierte mittlere Überlebensdauer sind in dem Patientenkollektiv heterogen [7]. Eine Abschätzung der mittleren Überlebensdauer wird anhand verschiedener Prognosescores, beispielsweise dem Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPPS) [7] vorgenommen. Durch die zunehmende Fibrosierung des Knochenmarks findet die Blutbildung vermehrt extramedullär in Milz und Leber statt. Die meist vorherrschenden Symptome sind Fatigue, Bauchbeschwerden sowie weitere konstitutionelle Symptome wie Nachtschweiß und Gewichtsverlust. Die allogene Stammzelltransplantation ist die derzeit einzig kurative Therapie. Mit den beiden JAK-Inhibitoren Ruxolitinib und Fedratinib stehen 2 Arzneistoffe zur symptomatischen Therapie zur Verfügung [8,9].

Aus der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie einerseits und der zuvor beschriebenen klinischen Aspekte der Erkrankung andererseits ergibt sich das in der folgenden Tabelle beschriebenen PICO.

Tabelle 2: 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-assozierten 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(outcome)	Mortalität Gesamtüberleben Morbidity 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-assozierte Kinase	

5.3 Verfügbare Datenquellen

Ob die Durchführung einer AbD sinnvoll ist, ist unter anderem davon abhängig, welche der bestehenden Informationslücken zur Quantifizierung des Zusatznutzens ggf. durch bereits abgeschlossene sowie laufende oder geplante Datenerhebungen geschlossen werden können.

Bei der Planung einer AbD ist zudem relevant, ob diese Datenerhebung durch Änderung oder Erweiterung einer laufenden oder geplanten Datenerhebung erfolgen kann. Dabei sind gemäß § 35a SGB V insbesondere die Datenerhebungen von Bedeutung, die sich aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden ergeben. Darüber hinaus ist relevant, ob für die AbD bereits geeignete Indikationsregister für die Datenerhebung zur Verfügung stehen, denn dies kann die Zeit bis zum Beginn der AbD deutlich verkürzen.

Im Folgenden wird daher zunächst das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen beschrieben und analysiert (Abschnitt 5.3.1). Im Anschluss werden Indikationsregister beschrieben und deren Eignung für die AbD beurteilt (Abschnitt 5.4).

5.3.1 Informationsbeschaffung

5.3.1.1 Laufende und geplante Datenerhebungen zu Fedratinib

Laufende und geplante Datenerhebungen aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden wurden auf den Webseiten der EMA und der FDA recherchiert (Recherche am 08.04.2022). Für die EMA wurden der European Public Assessment Report (EPAR) [10] und die Zusammenfassung des Risk Management Plan (RMP) [11] von Fedratinib berücksichtigt. Die Auflagen der FDA wurden aus dem Approval Letter [12] von Fedratinib sowie den Angaben zu Postmarket Requirements and Commitments [13] extrahiert. Zudem erfolgte eine fokussierte Suche in Studienregistern (letzte Suche am 04.04.2022, Suchstrategien in Anhang B.2).

5.3.1.2 Abgeschlossene Datenerhebungen

Zur Identifizierung von abgeschlossenen Datenerhebungen erfolgte zum einen eine fokussierte Suche in Studienregistern (letzte Suche am 13.04.2022, Suchstrategien in Anhang B.2) und auf der Webseite des G-BA (letzte Suche am 22.04.2022). Es wurde das veröffentlichte Dossier (Modul 4 [14]), die Dossierbewertung des G-BA [15] sowie das Amendment zur Nutzenbewertung [16] zu dem Wirkstoff Fedratinib, Beschluss des G-BA vom 02.09.2021 [5], gesichtet.

5.3.1.3 Zusammenfassung der Datenerhebungen

Durch die verschiedenen Rechenschritte wurde insgesamt 1 Datenerhebung im für die AbD relevanten Anwendungsgebiet identifiziert (siehe Tabelle 3). Dabei handelt es sich um die placebokontrollierte Studie JAKARTA, die auch Gegenstand der Nutzenbewertung von Fedratinib war.

Tabelle 3: Identifizierte Datenerhebungen für Fedratinib

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Zulassungsunterlagen der EMA/FDA	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	G-BA-Unterlagen
Abgeschlossene Datenerhebungen			
JAKARTA	ja [10]	ja [17,18]	ja [14-16]
EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss			

5.3.2 Charakterisierung der Datenerhebungen

Laufende und geplante Datenerhebungen zu Fedratinib aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden

Durch die Recherche wurden keine laufenden oder geplanten Datenerhebungen im für die AbD relevanten Anwendungsgebiet identifiziert.

Abgeschlossene Datenerhebungen

Pivotal Studie JAKARTA

Die Studie JAKARTA ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, 3-armige Phase-III-Studie. Die Patientinnen und Patienten wurden bei Vorliegen einer PMF, Post-ET-MF oder Post-PV-MF mit Splenomegalie im Verhältnis 1:1:1 auf die 3 Arme (Fedratinib 400 mg/Tag, Fedratinib 500 mg/Tag oder Placebo) randomisiert. Die Dosierung von 500 mg/Tag entspricht nicht der Zulassung [9]. Die Patientinnen und Patienten wiesen ein Intermediärrisiko-2 oder Hochrisikoprofil entsprechend der DIPSS-Klassifikation auf und waren nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt.

Die Studie JAKARTA war Gegenstand der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V [5,19]. Das gesamte Studienprogramm zu Fedratinib wurde nach einem Clinical Hold Memorandum der FDA vorzeitig gestoppt. Aus der Studie JAKARTA lassen sich einerseits aufgrund des fehlenden Vergleichs gegenüber Ruxolitinib und andererseits aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer keine Aussagen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

5.3.3 Konsequenzen aus den vorliegenden Datenerhebungen

Die abgeschlossene Studie JAKARTA eignet sich aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung. Laufende oder geplante Datenerhebungen im relevanten Anwendungsgebiet wurden nicht identifiziert. Insgesamt liegen keine für die AbD relevanten Datenerhebungen zu Fedratinib vor.

5.4 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Die im Rapid Report A19-43 des IQWiG dargestellte Analyse der Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V hat ergeben, dass neben der studienindividuellen Datenerhebung insbesondere Register eine geeignete Datenquelle für eine Abd darstellen können [3]. Voraussetzung hierfür ist, dass das jeweilige Register die notwendigen Daten in ausreichender Qualität zur Verfügung stellen kann. Dies umfasst neben der Datenerhebung u. a. die Planung, Auswertung und Publikation der Ergebnisse der zugehörigen Registerstudie. Eine Registerstudie in einem geeigneten Register stellt eine strukturierte Umsetzung der Abd dar.

Nachfolgend wird zunächst das Ergebnis der Suche nach potenziell geeigneten Registern für die Abd beschrieben (Abschnitt 5.4.1). Die so identifizierten Register werden in Abschnitt 5.4.2 charakterisiert. Die Prüfung der identifizierten Register hinsichtlich ihrer Eignung für eine Abd zu Fedratinib zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3b SGB V ist in Abschnitt 5.4.3 beschrieben.

5.4.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern

Durch die Suche wurden 4 Register identifiziert, in die Patientinnen und Patienten in der Indikation PMF, Post-PV-MF und Post-ET-MF eingeschlossen werden (siehe Tabelle 4). Die Dokumentation der Informationsbeschaffung findet sich in Anhang A und Anhang B.

Tabelle 4: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern

	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Eintrag in Studienregister	Sonstige Dokumente
Identifizierte Indikationsregister			
German Study Group für Myeloproliferative Neoplasien (GSG-MPN) Register (früher MPN-SAL und MPN-SG)	nein	ja [20]	ja [21-23]
Klinische Krebsregister Deutschland	nein	nein	ja [24-28]
European Registry for Myeloproliferative Neoplasms: towards a better understanding of Epidemiology, Survival and Treatment (ERNEST)	nein	ja [29]	ja [30]
Freiburger MPN-Register	nein	ja [31]	nein

5.4.2 Charakterisierung der Register

German Study Group for Myeloproliferative Neoplasms (GSG-MPN)

Das Register der German Study Group for Myeloproliferative Neoplasms (GSG-MPN) entstand im Februar 2015 im Zuge des Zusammenschlusses der beiden deutschen Studiengruppen MPN Studienallianz Leukämie und MPN Study Group zur GSG-MPN. An das Register ist zudem eine Biomaterialbank angeschlossen [23].

Das GSG-MPN-Register ist ein Indikationsregister. Es umfasst Patientinnen und Patienten mit einer BCR-ABL1-negativen myeloischen Neoplasie, die zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung und unabhängig vom Therapiestatus eingeschlossen werden. Auch Patientinnen und Patienten mit einer PMF, Post-PV-MF und Post-ET-MF werden in dem Register erfasst. Die Datenerhebung erfolgt sektorübergreifend in derzeit 74 deutschen Zentren (26 Unikliniken, 27 Krankenhäuser und 21 Praxen).

In das Register wurden bis Ende April 2022 insgesamt 4834 Patientinnen und Patienten mit einer Myeloproliferativen Neoplasie (MPN) dokumentiert. Davon weisen 74 eine Post-ET-MF, 38 eine Post-PV-MF und 494 eine PMF auf. Die Dokumentation erfolgt seit Mai 2012.

European Registry for Myeloproliferative Neoplasms (ERNEST)

Das ERNEST-Register wird von der European LeukemiaNetcollaboration betrieben. Es soll Informationen zur Epidemiologie der MPN sowie zum Überleben und zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit MPN generieren. Dokumentiert sind Daten von Patientinnen und Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF. Das Register wurde ursprünglich als prospektives, epidemiologisches Register aufgesetzt und umfasst 578 Patientinnen und Patienten (Stand November 2021).

Freiburger MPN-Register

Das vom Universitätsklinikum Freiburg gesponserte Register umfasst Patientinnen und Patienten mit BCR-ABL negativer MPN der folgenden Entitäten: PMF, PV, ET, Post-PV-MF und Post-ET-MF, systemische Mastozytosen, unklassifizierbare myeloproliferative Neoplasien und akute myeloische Leukämie (AML) sekundär zu den genannten MPNs. Das Register soll dazu dienen, die klinische und experimentelle Erforschung der MPN voranzubringen und neue Diagnostik- und Therapiestrategien zu entwickeln. Es sollen Merkmale der Patientinnen und Patienten sowie klinische und biologische Merkmale der Erkrankung erfasst und Biomaterialien für molekularbiologische Fragestellungen asserviert und analysiert werden.

Klinische Krebsregister Deutschland

Da es sich bei der Myelofibrose um eine maligne Erkrankung handelt, werden die Patientinnen und Patienten auch in den Klinischen Krebsregistern Deutschland erfasst. Durch das Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz [KFRG]) wurden alle Bundesländer dazu verpflichtet, die klinische Krebsregistrierung landesgesetzlich zu verankern und [32] einzurichten. Die klinischen Krebsregister sollen daher grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten in Deutschland mit einer Krebserkrankung umfassen. Durch die länderspezifische Umsetzung bestehen jedoch Unterschiede in den Strukturen der Krebsregister: Teilweise wurden die bestehenden epidemiologischen Krebsregister zu einem klinischen Krebsregister erweitert, es erfolgte ein Zusammenschluss bereits bestehender einrichtungsbezogener klinischer Krebsregister zu einem gemeinsamen klinischen Krebsregister oder es wurden komplett neue Strukturen geschaffen. Für die Harmonisierung der Daten und eine strukturierte

Zusammenarbeit der Landeskrebsregister wurde ein Expertengremium (Plattform § 65c) gegründet [33]. In den Registern sollen Daten zum Auftreten, der Behandlung und den Verlauf von Krebserkrankungen in der ambulanten und stationären Versorgung erfasst werden.

5.4.3 Beurteilung der Eignung der identifizierten Register als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

5.4.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register

Kontaktaufnahme und Videomeeting mit Registerbetreibern

Für die Beurteilung der Register hinsichtlich ihrer Eignung als Datenquelle für eine AbD wurden zunächst die öffentlich verfügbaren Informationen gesichtet. Daraufhin wurden die Registerbetreiber des GSG-MPN-Registers zu einem Videomeeting eingeladen, in dem erste Punkte, z. B. zu Umfang und Erweiterungsmöglichkeit der Dokumentation zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, abgefragt wurden. Die Registerbetreibenden des ERNEST- und des Freiburger MPN-Registers wurden per Mail kontaktiert, um Informationen zum aktuellen Stand der Register zu erfragen. Auf eine Anfrage an den Verbund der Klinischen Krebsregister Deutschland wurde aufgrund ihres derzeitigen Entwicklungsstandes verzichtet (siehe Abschnitt 5.4.3.2).

Fragebogen zu potenziell geeigneten Registern

Im Anschluss an das Videomeeting wurden die Kontaktpersonen des GSG-MPN-Registers mittels Fragebogen um weiterführende Informationen gebeten.

Der Fragebogen bestand aus insgesamt 3 Teilen. Abgefragt wurden Angaben zu allgemeinen Dateninhalten und Prozessen, zur Qualitätssicherung sowie spezifische Punkte für die Bearbeitung der vorliegenden Fragestellung.

Der ausgefüllte Fragebogen des GSG-MPN-Registers ist in Anhang C aufgeführt. Neben dem Fragebogen wurde auch das Registerprotokoll durch die Registerbetreibenden übermittelt.

5.4.3.2 Eignungsprüfung unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register

Gemäß Rapid Report A19-43 des IQWiG lassen sich national und international weitgehend übereinstimmende Qualitätskriterien für Register ableiten [3]. Diese Qualitätskriterien wurden der Eignungsprüfung der potenziell geeigneten Indikationsregister zugrunde gelegt. Darüber hinaus wurde geprüft, ob der in den Registern erhobene Datenbestand in Umfang, Inhalt und Qualität ausreichend für die geplante AbD zu Fedratinib ist. In Anhang D ist eine Einschätzung zur Erfüllung dieser Qualitätskriterien für das GSG-MPN-Register dargestellt.

ERNEST

Auf Anfrage haben die Registerbetreibenden mitgeteilt, dass seit 2014 keine neuen Patientinnen und Patienten im ERNEST-Register erfasst werden. Derzeit läuft eine weitere Aktualisierung der Datensätze der bereits registrierten Patientinnen und Patienten.

Da das ERNEST-Register nicht mehr offen für die Rekrutierung weiterer Patientinnen und Patienten ist, kommt es nicht als primäre Datenquelle für die AbD infrage.

Freiburger MPN-Register

Das Freiburger MPN-Register erfasst primär Basisdaten und Informationen zur Erkrankung der behandelten Patientinnen und Patienten. Da es derzeit keine umfassenden Daten zur Therapie und dem Krankheitsverlauf enthält, eignet sich das Register in seiner jetzigen Form nicht als primäre Datenquelle für die Durchführung der AbD.

Klinische Krebsregister in Deutschland

Wie bereits in dem Konzept zur AbD von Brexucabtagen autoleucel [34] beschrieben, werden in den Klinischen Krebsregistern Deutschland prinzipiell alle Krebspatientinnen und -patienten in Deutschland und somit auch solche mit einer PMF, Post-ET-MF und Post-PV-MF erfasst. In seiner derzeitigen Form eignen sich die Klinischen Krebsregister jedoch nicht als primäre Datenquelle für die AbD zu Fedratinib. Insbesondere der gesetzlich festgelegte Basisdatensatz [25] ist für die AbD nicht umfassend genug. Ein Erweiterungsmodul für MPN liegt nicht vor. Darüber hinaus gibt es derzeit aufgrund der länderspezifischen Vorgaben keine einheitlichen Melde- bzw. Erhebungszeitpunkte. Wie auch im Konzept zu Brexucabtagen autoleucel ausgeführt, kann sich die Einschätzung zur Eignung der Klinischen Krebsregister als Datenquelle für eine AbD langfristig durch das Gesetz zur Zusammenführung der Krebsregisterdaten ändern [34,35].

GSG-MPN-Register

Das GSG-MPN-Register ist als Indikationsregister auf Basis der vorliegenden Informationen prinzipiell als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a SGB V zu Fedratinib geeignet, sofern noch bestehende Limitationen behoben werden.

Die Zentren werden in der Datenerhebung geschult. Die Datenerhebung erfolgt longitudinal und wichtige Verlaufsp Parameter wie die Symptomatik und das Milzvolumen werden dokumentiert. Die Zeitpunkte für die Datenerhebungen zur Mortalität und Morbidität erfolgen zu einheitlichen Zeitpunkten, derzeit 1-mal jährlich. Patientinnen und Patienten werden bis zum Tod, dem Widerruf der Einwilligung oder Lost to Follow-up nachbeobachtet. Es existiert sowohl ein Registerhandbuch als auch ein Codierhandbuch. Prozess- und Definitionsänderungen werden systematisch dokumentiert.

Um die wissenschaftliche Unabhängigkeit zu wahren, werden Auswertungen nur auf Anfrage und nach anschließender Genehmigung durch ein wissenschaftliches Komitee durchgeführt. Die mittelfristige Finanzierung des Registers wird derzeit jedoch als unklar beschrieben. Neben

der sicherzustellenden langfristigen Finanzierung bestehen beim GSG-MPN-Register im Hinblick auf eine AbD zu Fedratinib noch Limitationen, die vor der Nutzung des Registers als primäre Datenquelle für die AbD behoben werden sollten. Die für die AbD erforderlichen Anpassungen werden nachfolgend beschrieben.

Abgrenzung von mit Fedratinib und Ruxolitinib behandelten Patientinnen und Patienten

Derzeit wird im Register nur die Therapie mit einem JAK-2-Inhibitor dokumentiert und nicht zwischen Fedratinib und Ruxolitinib differenziert. Zur Abgrenzung der Interventions- und Kontrollgruppe ist eine arzneistoffspezifische Dokumentation jedoch zwingend erforderlich und muss vor dem Start der AbD ermöglicht werden. Durch die zusammenfassende Dokumentation steht die Nutzung retrospektiver Daten des Registers unter dem Vorbehalt, dass sicher nachdokumentiert werden kann, welche Patientinnen und Patienten Fedratinib bzw. Ruxolitinib erhalten haben.

Vollzähligkeit

Die Registerbetreibenden gehen von geschätzten 800 neu erkrankten Patientinnen und Patienten pro Jahr in Deutschland aus und geben an, circa 20 % (also ca. 160) dieser Patientinnen bzw. Patienten im Register zu erfassen (Anhang C). Unabhängig von abweichenden Abschätzungen zur Inzidenz der Myelofibrose [36] (siehe auch Abschnitt 5.4.3.2) ist absehbar, dass diese Anzahl nicht ausreichend ist, um eine AbD gemäß § 35a SGB V zu Fedratinib in einem angemessenem Zeitraum durchzuführen (siehe auch Abschnitt 5.5.2). Die Einschlussquote und damit verbunden auch die Anzahl der teilnehmenden Zentren müsste daher deutlich erweitert werden.

Erhebung patientenberichteter Endpunkte (Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität), Erhebungszeitpunkte

Patientenberichtete Endpunkte wie die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität sind für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von großer Bedeutung, insbesondere auch im vorliegenden Fall einer nicht kurativen Therapiesituation.

Die Symptomatik wird im Register auf Basis des Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF)-Fragebogens [37] 1-mal jährlich erhoben. Dem Fragebogen wurden zusätzliche Items zur Symptomatik sowie eine Frage zur „allgemeinen Lebensqualität“ hinzugefügt.

Für die Erhebung der Symptomatik sollten unter Einbindung von Patientinnen und Patienten validierte Fragebogen eingesetzt werden. Es ist unklar ob die im Register eingesetzte Version des MPN-SAF diese Voraussetzung erfüllt. Für den erweiterten MPN-SAF liegt derzeit keine Validierungspublikation vor. Da im MPN-SAF die Fatigue nur mit einem einzigem globalen Item abgefragt wird, sollte geprüft werden, zusätzlich ein spezifisches Instrument wie den Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue [38] oder den Brief Fatigue Inventory (BFI) [39] zu erheben.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird im Register durch eine einzelne Frage zur „allgemeinen Lebensqualität“ adressiert. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist jedoch ein komplexes Konstrukt, das nicht mit einer einzelnen Frage abgebildet werden kann. Die Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sollten mithilfe validierter Fragebogen wie bspw. dem Functional Assessment of Cancer Therapy - General (FACT-G) [40] oder dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30 EORTC QLQ-30 [41] (für onkologische Erkrankungen) erhoben werden.

Eine nur 1-mal jährliche Erhebung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist schließlich nicht ausreichend, um aussagekräftige Daten über den Verlauf der Erkrankung unter Therapie zu generieren. Erhebungen sollten mehrfach im Jahr, idealerweise gekoppelt an Visiten und damit in standardisierten Intervallen erfolgen.

Erhebung unerwünschter Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse (UEs) werden derzeit nicht im GSG-MPN-Register erhoben. Für die notwendige Abwägung von Nutzen und Schaden von Fedratinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die Erhebung von UEs jedoch erforderlich. Dies erscheint im vorliegenden Fall umso wichtiger, da mögliche Unterschiede zwischen Fedratinib und Ruxolitinib vorrangig in spezifischen UE-Endpunkten postuliert werden (siehe Abschnitt 5.5.2).

Für die AbD ist es daher erforderlich, dass das GSG-MPN-Register um die standardisierte Erhebung von UEs zu festen Erhebungszeitpunkten erweitert wird. Dazu gehören Gesamtraten schwerer und schwerwiegender UEs sowie definierte spezifische UEs. Die spezifischen UEs sollten sowohl Fedratinib als auch Ruxolitinib adressieren und idealerweise mit dem MedDRA-System kodiert werden.

Erhebung von Confoundern

Im GSG-MPN-Register werden als potenzielle Confounder laut Auskunft der Registerbetreibenden die Krankheitsdauer, Krankheitsschwere in Form von Risiko Scores, Alter sowie Komorbiditäten, Symptomlast, Milzgröße, Gewicht und BMI berücksichtigt (siehe Anhang C).

Für die Durchführung eines nicht randomisierten Vergleichs ist es erforderlich, vorab die wichtigen Confounder (inklusive wichtiger Wechselwirkungen) zu identifizieren und in angemessener Form im Modell zu berücksichtigen. Eine vollständige Erhebung der relevanten Confounder ist daher in der geplanten Registerstudie zu gewährleisten (siehe Abschnitt 5.5.3).

Die im Register dokumentierten Confounder wurden nach Angaben der Registerbetreibenden anhand der gängigen Leitlinien und im Austausch mit dem Expertenpanel der Studiengruppe identifiziert (siehe Anhang C). Inwiefern dieser Identifikation auch eine systematische Literaturrecherche zugrunde liegt, ist aus den Angaben nicht ersichtlich. Es erscheint daher sinnvoll, vorab im Zuge der Erstellung des Protokolls und des SAP der Registerstudie mittels Literaturrecherche und erneuter Einbindung des Expertenpanels zu klären, ob weitere Confounder für die Fragestellung des Vergleichs von Fedratinib und Ruxolitinib in der für die

AbD relevanten Population relevant sind und daher im Datensatz ergänzt werden müssen [3,42].

Sicherstellung der Richtigkeit der Daten

Im Hinblick auf die Datenqualität werden im GSG-MPN-Register derzeit insbesondere die Standardisierung der Erhebung, die Schulung der in den Zentren verantwortlichen Personen, Plausibilitätsprüfungen sowie IT-gestützte Prüfungen eingesetzt. Dies stellt eine sinnvolle Kombination dar und erhöht die Wahrscheinlichkeit einer hohen Datenqualität [3].

Die Registerbetreibenden geben an, dass eine Source Data Verification mit einer Erhöhung des personellen Aufwands möglich wäre.

Für die anwendungsbegleitende Datenerhebung wäre eine Source Data Verification anhand einer Stichprobe von z. B. 5 % oder 10 % der Datensätze sinnvoll [3]. Die Überprüfung kann sich mit Blick auf die AbD auf die für die AbD relevanten Datenfelder beschränken. Eine solche Überprüfung sollte idealerweise vor Beginn der prospektiven Datenerhebung stattfinden, z. B. parallel zur Entwicklung des Protokolls und des SAP für die Registerstudie, da dann etwaige systematische Fehler vorab identifiziert und behoben werden können. Sollte dies nicht möglich sein, wäre eine Überprüfung parallel zur Datenerhebung sinnvoll, da damit die Qualität der später resultierenden Daten abgeschätzt werden kann.

5.5 Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b SGB V

5.5.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

5.5.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Aus der Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung wird deutlich, dass die Erhebung vergleichender Daten notwendig ist. Der Nutzen und Schaden von Fedratinib soll im Vergleich mit Ruxolitinib untersucht werden. Unter der Einschränkung von § 35a SGB V Abs. 3b kommt dafür nur eine indikationsbezogene Datenerhebung ohne Randomisierung infrage [3].

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. Letzteres könnte sich z. B. ergeben, wenn für die Vergleichsgruppe auf (unzureichende) retrospektive Daten zurückgegriffen wird, während für Fedratinib qualitativ hochwertigere prospektive Daten herangezogen werden.

Da bisher keine UE-Erfassung im GSG-MPN-Register erfolgt, kommt für die AbD zu Fedratinib primär eine prospektive vergleichende Datenerhebung infrage. Ob endpunktspezifisch (z. B. für die Mortalität) auch auf retrospektive Daten zurückgegriffen werden kann, ist insbesondere davon abhängig, ob die bereits vorliegenden Daten wie folgt ergänzt werden können (siehe Abschnitt 5.4.3.2):

- verlässliche arzneistoffspezifische Dokumentation der JAK-2-Inhibitor-Therapie (Unterscheidung zwischen Fedratinib und Ruxolitinib)
- ggf. Erweiterung um relevante Confounder, die durch die systematische Literaturrecherche identifiziert werden
- Source Data Verification in angemessenem Umfang

5.5.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Primäre Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Für eine zeitnahe anwendungsbegleitende Datenerhebung erscheint derzeit das GSG-MPN-Register die am besten geeignete primäre Datenquelle zu sein (siehe Abschnitt 5.4.3), sofern die in Abschnitt 5.4.3.2 beschriebenen Erweiterungen umgesetzt werden.

Einbindung weiterer Register

Die anwendungsbegleitende Datenerhebung kann 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.

Datenerhebung und Datenauswertung

Ausgangspunkt für die Datenerhebung und Datenauswertung sollten auch für Register, die als zusätzliche Datenquellen herangezogen werden, das finalisierte Protokoll und der finalisierte SAP für die Registerstudie zum Zwecke der AbD sein.

Ob die im jeweiligen Register erhobenen Daten den Anforderungen für die AbD entsprechen, sollte durch Abgleich der im Protokoll zur Registerstudie formulierten Anforderungen mit dem jeweiligen Registerprotokoll geprüft werden. Es sollte zudem anhand der allgemeinen Qualitätskriterien für Register (siehe [3]) geprüft werden, ob durch entsprechende Schritte wie z. B. Schulung, Plausibilisierung und Querys das Ziel einer hohen Datenqualität im Register unterstützt wird.

Um die Einbindung internationaler Register zu erleichtern, kann auf die Übermittlung von Individualdaten aus diesen Registern verzichtet werden. Stattdessen können die Auswertungen aus unterschiedlichen Registern metaanalytisch zusammengefasst werden [43]. Die Auswertung sollte für das jeweilige Register anhand des SAP zur Registerstudie für die AbD durchgeführt werden. Die Auswertung soll die Fragestellung(en) der AbD (Vergleich von Fedratinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) adressieren. Die alleinige Bereitstellung von Verlaufsdaten zu einzelnen Therapieoptionen (z. B. nur zu Fedratinib) ist nicht sinnvoll.

Zur Unterstützung des Prozesses der Datenharmonisierung sowohl bei der Datenerhebung als auch bei der Datenauswertung ist es sinnvoll, die in Fortier 2017 beschriebenen Maelstrom Guidelines für die Harmonisierung retrospektiver Daten analog anzuwenden [44].

5.5.2 Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Unter der Annahme, dass das GSG-MPN-Register nach entsprechender Anpassung die primäre Datenquelle für die AbD darstellt, werden nachfolgend allgemeine Aspekte beschrieben, die bei einer Planung einer AbD für Fedratinib beachtet werden sollten.

Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Die Dauer der AbD umfasst 2 Aspekte. Zum einen geht es um die Dauer der Beobachtung der einzelnen Patientinnen und Patienten, die sicherstellen soll, dass relevante Endpunkte in der vorliegenden Indikation und Anwendungssituation beurteilt werden können. Dies umfasst z. B. die Überlebenszeit sowie die Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität während und nach der jeweiligen Therapie. Zum anderen geht es um die generelle Dauer der Datenerhebung in der Patientenpopulation, die notwendig ist, um genügend Patientinnen und Patienten bzw. Ereignisse (die notwendige Fallzahl) einzuschließen bzw. zu beobachten und so aussagekräftige Daten für eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu sammeln.

Die Anforderung an die patientenbezogene Beobachtungsdauer hängt von der jeweiligen Fragestellung ab, die mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung adressiert werden soll. So kann die Frage, ob eine Besserung der Symptome unter den Therapiealternativen erreicht werden kann, mit einer kürzeren individuellen Beobachtungsdauer beantwortet werden als die, ob sich die Nachhaltigkeit der erreichten geringeren Symptomlast zwischen den Therapiealternativen unterscheidet.

In der vorliegenden Fragestellung leiden die Patientinnen und Patienten an einer zum Tode führenden Erkrankung. Ein Therapieziel ist somit die Verlängerung der Überlebenszeit. Zugelassen sind sowohl Fedratinib als auch Ruxolitinib zur symptomatischen Therapie und beim Vorliegen einer Splenomegalie [8,9]. Neben dem Gesamtüberleben stellt die Symptomreduktion somit einen relevanten Endpunkt dar.

Erste Beobachtungen lassen vermuten, dass die Symptomreduktion unter Ruxolitinib nach circa 3 Jahren bei einem Teil der behandelten Patientinnen und Patienten nachlässt [6,7]. Zur Beobachtung möglicher Effekte auf die langzeitigen Therapieeffekte sollten die Patientinnen und Patienten daher mindestens 3 Jahre nachbeobachtet werden.

Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Aus einer nicht randomisierten Studie kann aufgrund potenziell unbekannter Confounder aus den in der Studie beobachteten Effekten erst ab einer bestimmten Effektstärke eine Aussage zum Nutzen oder Schaden einer Intervention abgeleitet werden. Eine (positive oder negative) Aussage zum Nutzen oder Schaden ergibt sich dann, wenn das Konfidenzintervall für den beobachteten Effekt ober- bzw. unterhalb einer zu definierenden Schwelle liegt (Test auf

verschobene Nullhypothese). Da für die AbD die Erfüllung umfangreicher Qualitätsanforderungen Voraussetzung für die Betrachtung der Effekte ist, sollte dieser Schwellenwert deutlich unterhalb des Wertes für den „dramatischen Effekt“ (relatives Risiko von 5 bis 10 [45]) liegen, z. B. in einem Bereich von 2 bis 5 für das relative Risiko (bzw. 0,2 bis 0,5 bei mortalitätssenkenden Interventionen). Die konkrete Schwelle ergibt sich durch die Qualität der Daten im Einzelfall, u. a. durch das Wissen über relevante Confounder. Je nach Datenlage ist eine solche Schwelle auch endpunktspezifisch, z. B. aufgrund fehlender Verblindung der Therapien oder unterschiedliche Verzerrungsrichtung für positive bzw. negative Effekte, anzuwenden.

Wie beschrieben stellen das Gesamtüberleben und die Symptomreduktion sinnvolle Endpunkte der AbD 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. Dies wird im Folgenden näher ausgeführt.

Gesamtüberleben

Durch den vorzeitigen Abbruch des Studienprogramms zu Fedratinib konnten die Patientinnen und Patienten nicht bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache nachverfolgt werden. Daher konnten die a priori geplanten Analysen zu diesem Endpunkt nicht durchgeführt werden [19]. Aussagen über potenziell zu erwartende Effekte für diesen Endpunkt lassen sich somit aus den bislang zu Fedratinib durchgeführten Studien nicht sinnvoll ableiten. Wie beschrieben (siehe Abschnitt 5.3.2) wurden in die pivotalen Studien zudem nur Patientinnen und Patienten mit einem Intermediär-2- oder Hochrisikoprofil eingeschlossen. Da die verwendeten Scores zur Risikostratifizierung auch Prognosen in Bezug auf das Gesamtüberleben geben und die Patientinnen und Patienten mit einem Intermediär-2- oder Hochrisikoprofil ein höheres Risiko aufweisen früher zu versterben, als Patientinnen und Patienten mit einem Niedrigrisiko- bzw. Intermediär-1-Risikoprofil [7,46], lassen sich auf Basis der vorliegenden Daten keine sinnvollen Effekt- bzw. Fallzahlschätzungen für den Endpunkt Gesamtüberleben für die AbD ableiten. Es erscheint jedoch prinzipiell sinnvoll, einen möglichst langen Beobachtungszeitraum für den Endpunkt Gesamtüberleben anzustreben und daher die endpunktspezifische Verwendung retrospektiver Daten zu prüfen (siehe Abschnitt 5.5.1.1).

Symptomatik

Es gibt unterschiedliche Instrumente, mit denen die Symptomatik bei Patientinnen und Patienten mit Myelofibrose gemessen werden kann. In der Studie JAKARTA wurden der MPN-SAF und der Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF) eingesetzt [14]. Aufseiten von Ruxolitinib liegen für die COMFORT-I Studie ebenfalls Daten zur Krankheitssymptomatik mittels MFSAF vor [47]. In beiden Studien wurde das Symptomansprechen mittels MFSAF nach 24 Wochen als $\geq 50\%$ ige Reduktion im Total Symptom Score (TSS) für 6 charakteristische Krankheitssymptome operationalisiert.

In der Studie JAKARTA erreichten am Ende der 24-wöchigen Beobachtungszeit 40,4 % der Patientinnen und Patienten eine $\geq 50\%$ Reduktion im TSS, während der Anteil unter

Ruxolitinib in der Studie COMFORT-I bei 45,1 % lag. Diese Ereignishäufigkeiten unterscheiden sich nur geringfügig und damit nicht einer Größenordnung, in der für einen nicht randomisierten Vergleich von hinreichend großen Effekten für diesen Endpunkt ausgegangen werden kann.

Darüber hinaus kann die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Zulassungsstudien auch für den Endpunkt Symptomatik aufgrund der auf Intermediär-2- oder Hochrisikoprofil eingeschränkten Patientenpopulation eingeschränkt sein, da in die Berechnung des Risikoscores nach IWG-MRT auch das Vorliegen konstitutioneller Symptome einfließt [46,48]. Patientinnen und Patienten, bei denen konstitutionelle Symptome vorliegen, werden somit mit einer größeren Wahrscheinlichkeit als Intermediärrisiko-2- bzw. Hochrisikopatientinnen und -patienten klassifiziert, als Patientinnen und Patienten ohne konstitutionelle Symptome. Inwiefern sich die Ergebnisse im Endpunkt Symptomansprechen auf das Patientenkollektiv der AbD (Niedrigrisiko-Intermediär-1 und -2 sowie Hochrisikoprofil) übertragen lässt, kann auf Basis der limitierten Datenlage derzeit nicht abgeschätzt werden.

Unerwünschte Ereignisse (UEs)

In der Literatur werden Hinweise auf ein klinisch relevantes Infektionsrisiko durch Ruxolitinib diskutiert [49]. Auch in der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung von Fedratinib wurden Infektionen unter Ruxolitinib-Behandlung und ein möglicher Unterschied zwischen Fedratinib und Ruxolitinib bei der Infektionsrate diskutiert [6].

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 [50]. Im Fedratinib-Arm der Studie JAKARTA zeigt sich bei 3,1 % der Patientinnen und Patienten ein SUE in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen [15].

Zur Annäherung an die Frage, ob eine AbD prinzipiell sinnvoll durchführbar ist, werden basierend auf den Ergebnissen für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE, System Organ Class [SOC]) aus den Studien COMFORT-1 und JAKARTA 2 Szenarien erläutert. Diese Szenarien beruhen auf der Annahme einer Vollerhebung (Szenario 1) bzw. einer Erfassung von 50% aller Neuerkrankten in Deutschland (Szenario 2). Gemäß des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Fedratinib wird davon ausgegangen, dass jährlich ca. 2000 Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwarten sind [5]. Geht man von einem Anteil von ungefähr 20 % der Patientinnen und Patienten aus, für die eine Therapie mit Ruxolitinib nicht geeignet ist, ergibt sich eine jährliche Patientenzahl vor ca. 1600 Patientinnen und Patienten. Für die Rekrutierungszeit wird von einem Zeitraum von 3 Jahren ausgegangen.

Angenommen werden übliche Werte für das Signifikanzniveau ($\alpha = 5\%$, 2-seitiger Test) und die Power (80 %), sowie eine verschobene Nullhypothese $RR = 0,5$. Als mögliche Ausgangsbasis wird der Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE, SOC) in

Betracht gezogen. Dabei wird von einem Ereignisanteil von 9 % unter Ruxolitinib ausgegangen [50].

Im Szenario der Vollerhebung (Szenario 1) ist bei 3 Jahren Rekrutierungszeit von einem Stichprobenumfang von 4800 Patientinnen und Patienten auszugehen. Unter diesem Stichprobenumfang muss eine Effektstärke von mindestens $RR = 0,35$, entsprechend einem Anteil von 3,2 % unter Fedratinib, vorliegen, um einen Vorteil von Fedratinib unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese abzuleiten.

Geht man von einer Erfassung von 50 % aller Neuerkrankten und einem Rekrutierungszeitraum von 3 Jahren aus (Szenario 2), kann 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.

5.5.3 Auswertung der Daten

Im Rapid Report A19-43 (Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V) sind die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung beschrieben [3].

Erstellung eines statistischen Analyseplans (SAP)

Die Planung der Auswertung für solche Studien und damit auch für die Registerstudie für die AbD zu Fedratinib soll der Planung der Auswertung von vergleichenden Studien mit Randomisierung entsprechen [51]. Dazu gehört ein detaillierter SAP, in dem insbesondere vorab festgelegt wird,

- welche statistischen Methoden und Modelle zur Anwendung kommen,
- welche Verfahren und Kriterien bei der Modellauswahl und -anpassung verwendet werden,
- in welchem Umfang und aus welchen Gründen fehlende Daten zu erwarten sind,
- welche Maßnahmen zur Vermeidung fehlender Daten getroffen werden,
- welche Auswertungsstrategien zum Umgang mit fehlenden Daten gewählt werden,

- wie mit unplausiblen Daten und Ausreißern umgegangen wird und
- mit welchen Sensitivitätsanalysen die Robustheit der Ergebnisse überprüft wird.

Allgemeine Anforderungen an die Adjustierung für Confounder

Einen zentralen Aspekt bei vergleichenden Studien ohne Randomisierung stellt die adäquate Adjustierung für Confounder dar, um interpretierbare Schätzungen des interessierenden Effekts zu erhalten. Für eine adäquate Kontrolle für Confounder ist es, unabhängig von der verwendeten Methodik, insbesondere notwendig [52-54],

- vorab alle wichtigen Confounder (inklusive wichtiger Wechselwirkungen) zu identifizieren und in angemessener Form im Modell zu berücksichtigen,
- diese wichtigen Confounder in der Registerstudie vollständig zu erheben,
- die Registerstudie mit einem ausreichenden Stichprobenumfang zu planen, um auch alle wichtigen Confounder modellmäßig verarbeiten zu können,
- das kausale Modell exakt zu beschreiben, z. B. mithilfe kausaler Grafiken,
- die Annahmen des kausalen Modells darzustellen, und
- fundiert z. B. anhand wissenschaftliche Literatur, zu begründen, warum diese Annahmen im konkreten Anwendungsfall zu rechtfertigen sind.

Falls einer oder mehrere dieser wichtigen Confounder im Datenbestand nicht enthalten sind, sollten diese ergänzt werden, da sonst die Auswertungsergebnisse potenziell nicht für eine Nutzenbewertung geeignet sind. Die für die Fragestellungen der AbD relevanten Confounder sollten vorab im Zuge der Erstellung des Protokolls und des SAP der Registerstudie mittels Literaturrecherche und Einbindung von Experten identifiziert werden [3,42]. Die sich daraus für die potenziell geeigneten Indikationsregister ergebenden Konsequenzen sind in Abschnitt 5.4.3.2 beschrieben.

Der minimal benötigte Stichprobenumfang hängt, wie oben angegeben, auch von der Zahl der Confounder ab, für die im Modell adjustiert werden soll. Als Anhaltspunkt sind in der Literatur für Regressionsanalysen bei stetigen Daten mindestens 10 Personen pro Confounder erforderlich [55], bei binären Daten und Überlebenszeitanalysen mindestens 10 Ereignisse pro Confounder [56]. Aufgrund des erforderlichen und erwarteten Stichprobenumfangs stellt dies voraussichtlich keine Hürde für die Durchführung einer AbD zu Fedratinib dar.

Methodisches Vorgehen bei der Adjustierung für Confounder

Von den im Rapid Report A19-43 beschriebenen methodischen Ansätzen erscheint die Propensity-Score-Methode aufgrund der in A19-43 beschriebenen Eigenschaften im vorliegenden Fall die am besten geeignete Methode für die Adjustierung für Confounder zu sein. Dabei sind unter anderem die Aspekte Positivität, Überlappung und Balanciertheit zu beachten [3].

- Für die Positivität müssen die Einschlusskriterien der Registerstudie für alle Patientinnen und Patienten sowohl die Anwendungsvoraussetzungen für Fedratinib als auch für Ruxolitinib umfassen. Denn dies ist die Mindestanforderung dafür, dass beide Therapieoptionen zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung eine potenzielle Therapieoption darstellen.
- Wie stark die Überlappung und die Balanciertheit der Gruppen nach Anwendung der Propensity Score Methode sind, hängt zunächst von dem gewählten Modell zur Bildung des Propensity Scores ab. Sie kann aber auch durch „Trimmen“ (Ausschluss von Patientinnen und Patienten in sich nicht überlappenden Bereichen des Propensity Scores) und die Methodik zur Adjustierung beeinflusst werden. Die sich ausreichend überlappende und ausreichend balancierte Patientenpopulation ist letztlich diejenige Population, für die die geschätzten Effekte unter Anwendung des Propensity Scores gelten. Daher ist diese Population genau zu beschreiben, und es ist zu untersuchen, ob diese die für die ursprüngliche Fragestellung gewählte Population ausreichend abbildet.
- Welche Methode im vorliegenden Anwendungsfall die am besten geeignete ist, lässt sich vermutlich erst anhand der konkreten Datensituation entscheiden, da unterschiedliche Methoden zu unterschiedlich starker Überlappung oder Balanciertheit führen können [57]. Allerdings kann und sollte im SAP die Entscheidungsstruktur für die Auswahl des Verfahrens beschrieben werden. Dazu gehören z. B. das notwendige Mindestmaß der Überlappung und der Balanciertheit. Darüber hinaus sollten Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Propensity-Score-Methoden durchgeführt werden, sofern diese ebenfalls das notwendige Mindestmaß der Überlappung und Balanciertheit erfüllen.
- Es besteht die Möglichkeit, dass kein Propensity-Score-Verfahren gefunden werden kann, mit dem eine ausreichende Überlappung und eine ausreichende Balanciertheit der zu vergleichenden Gruppen erreicht werden kann. In einem solchen Fall ist der Versuch einer Effektschätzung mithilfe von Propensity Scores – oder auch anderen Regressionsmodellen – nicht sinnvoll. Die Fragestellung muss dann überdacht werden. Ggf. muss dabei festgestellt werden, dass der Datensatz für die geplante Analyse (d. h. im vorliegenden Fall die [Teil-]Fragestellung der AbD) nicht geeignet ist [58].

Berücksichtigung „historischer“ Daten zu Ruxolitinib

Wie in Abschnitt 5.5.1.1 beschrieben, ist aufgrund des bisherigen Dokumentationsumfangs in dem potenziell geeigneten Indikationsregister nicht davon auszugehen, dass „historische“ Daten derzeit in ausreichender Qualität vorliegen und höchstens endpunktspezifisch nach entsprechender Datensatzerweiterung vorliegen werden. Die AbD zu Fedratinib sollte daher primär mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt werden, eine endpunktspezifische Erweiterung um retrospektive Daten jedoch geprüft werden.

Zusammenführung der Ergebnisse aus verschiedenen Registern

Wie in Abschnitt 5.5.1.2 beschrieben, sollten das Protokoll und der SAP für die Registerstudie zur AbD den Ausgangspunkt für die Einbindung weiterer Register 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 in diesem Abschnitt 5.5.3 beschriebenen Grundsätze gleichermaßen.

6 Diskussion

Das vorliegende Konzept zur AbD von Fedratinib wurde zur Umsetzung von § 35a SGB V im G-BA erstellt. Es bildet die Fragestellung in einem PICO ab und enthält Empfehlungen zu Art, Dauer und Umfang der Datenerhebung, zur Methodik und zur Auswertung der Daten aus der Erhebung.

Studien aus Auflagen der Zulassungsbehörden für Nutzenbewertung nicht ausreichend

Ein Bestandteil der Erarbeitung des Konzepts war die Überprüfung der laufenden und geplanten Datenerhebungen zu Fedratinib, die sich aus Auflagen der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden ergeben. Dabei ist das Ziel, zu klären, inwieweit die Fragestellung der Datenerhebung (auch kurzfristig) mithilfe dieser Studien beantwortet werden kann. Im vorliegenden Fall konnten keine laufenden oder geplanten Datenerhebungen im zu interessierenden Anwendungsgebiet identifiziert werden (siehe Abschnitt 5.3.3).

GSG-MPN-Register als primäre Datenquelle für die AbD nach Erweiterungen prinzipiell geeignet

Ein wichtiges Instrument für AbDs sind Indikationsregister, in denen die Datenerhebung als Registerstudie durchgeführt werden kann. Damit die erhobenen Daten in einer Nutzenbewertung zur Quantifizierung des Zusatznutzens beitragen können, müssen in den Registern die notwendigen Daten in ausreichendem Umfang und in ausreichender Qualität erhoben werden, und die Register müssen allgemein anerkannte Qualitätskriterien erfüllen [3]. Das GSG-MPN-Register eignet sich prinzipiell als primäre Datenquelle für die Durchführung der AbD zu Fedratinib im Vergleich mit Ruxolitinib. Eine wichtige Voraussetzung ist jedoch, dass die in Abschnitt 5.4.3.2 beschriebenen Limitationen (insbesondere die arzneistoffspezifische Dokumentation der JAK-2-Inhibitoren und die Dokumentation von UEs) behoben werden. Die Einbindung weiterer (internationaler) Register sollte durch den verantwortlichen pU geprüft werden.

Orientierende Schätzungen zur Dauer und zum Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung werden im Idealfall aus einer Fallzahlschätzung abgeleitet. Im vorliegenden Fall können die notwendige Fallzahl bzw. die hypothetisch nachweisbaren Effektgrößen nur für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE) sinnvoll abgeschätzt werden. Für die Endpunkte Mortalität, Symptomatik sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität ist dies aufgrund fehlender Daten nicht sinnvoll möglich.

Registerbasierte RCT als inhaltlich sinnvolle Option

AbDs sind gemäß derzeitiger gesetzlicher Vorgaben als Studien ohne Randomisierung durchzuführen [2]. Daraus ergeben sich erhöhte Anforderungen an den Umfang der Datenerhebung, zum einen wegen der erforderlichen zusätzlichen Erhebung der relevanten Confounder, zum anderen wegen der höheren Fallzahl, damit ein ausreichend großer Effekt beobachtet werden kann. Im vorliegenden Fall besteht die Möglichkeit, dass die beiden Wirkstoffe Fedratinib und Ruxolitinib vergleichbare Effekte in den Endpunkten

Gesamtüberleben und Symptomatik zeigen. Mögliche Unterschiede können sich in den Endpunkten zu Nebenwirkungen zeigen. Unter der Annahme, dass die bestehenden Unterschiede zwischen Fedratinib und Ruxolitinib sich nicht in einer solchen Größenordnung (z. B. 2 bis 5 für das relative Risiko) bewegen, dass diese sicher über einen nicht randomisierten Vergleich abgebildet werden können, wäre die Durchführung einer randomisierten Registerstudie eine inhaltlich sinnvolle Option für die anwendungsbegleitende Datenerhebung von Fedratinib im Vergleich mit Ruxolitinib.

7 Fazit

Das Konzept zur AbD für Fedratinib hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 5: 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 und
 - 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 präspezifizierter 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

8 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung. Bundesgesetzblatt Teil I 2019; (30): 1202-1220.
2. SGB V Handbuch: Sozialgesetzbuch V; Krankenversicherung. Altötting: KKF; 2020.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V): Fedratinib (Myelofibrose) [online]. 2021 [Zugriff: 22.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5064/2021-10-21_AM-RL_Fedratinib_Einleitung-Verfahren.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Fedratinib (Myelofibrose) [online]. 2021 [Zugriff: 22.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5003/2021-09-02_AM-RL-XII_Fedratinib_D-650_BAnz.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Fedratinib D-650 [online]. 2021 [Zugriff: 24.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-662/2021-07-26_Wortprotokoll_Fedratinib_D-650.pdf.
7. Griebhammer M, Baerlocher G, Döhner K et al. Primäre Myelofibrose (PMF) [online]. 2021 [Zugriff: 24.05.2022]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/primaere-myelofibrose-pmf/@@guideline/html/index.html>.
8. Novartis Pharma. Jakavi Tabletten [online]. 2022 [Zugriff: 07.04.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014060>.
9. Bristol-Myers Squibb. Inrebic 100 mg Hartkapseln [online]. 2021 [Zugriff: 07.04.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023270>.
10. European Medicines Agency. Inrebic; Assessment report [online]. 2020 [Zugriff: 22.04.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/inrebic-epar-public-assessment-report_en.pdf.
11. European Medicines Agency. Summary of Risk Management Plan for Inrebic (Fedratinib) [online]. 2020 [Zugriff: 22.04.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/inrebic-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf.

12. Food and Drug Administration. NDA Approval [online]. 2019 [Zugriff: 22.04.2022]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2019/212327Orig1s000ltr.pdf.
13. Food and Drug Administration. Postmarket Requirements and Commitments; Product: Inrebic (Fedratinib Hydrochloride) [online]. [Zugriff: 22.04.2022]. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/pmc/index.cfm>.
14. Celgene. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Fedratinib (Inrebic); Modul 4A [online]. 2021 [Zugriff: 22.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4516/2021-03-12_Modul4A_Fedratinib.pdf.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Fedratinib [online]. 2021 [Zugriff: 22.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4518/2021-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Fedratinib_D-650.pdf.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Amendment zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Fedratinib [online]. 2021 [Zugriff: 22.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4851/2021-09-02_Amendment_Fedratinib_D-650.pdf.
17. Sanofi. Phase III Study of SAR302503 in Intermediate-2 and High Risk Patients With Myelofibrosis (JAKARTA) [online]. 2016 [Zugriff: 14.04.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01437787>.
18. Sanofi-aventis recherche & développement. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Arm Study of SAR302503 in Patients with Intermediate-2 or High-Risk Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis with Splenomegaly [online]. [Zugriff: 14.04.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001897-25.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Fedratinib [online]. 2021 [Zugriff: 22.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8154/2021-09-02_AM-RL-XII_Fedratinib_D-650_ZD.pdf.
20. University of Ulm. German MPN-Registry for BCR-ABL 1-Negative Myeloid Neoplasms (Study Group Ulm) [online]. 2019 [Zugriff: 25.05.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03125707>.
21. German Study Group MPN. Webauftritt [online]. [Zugriff: 17.05.2022]. URL: <https://www.cto-im3.de/gsgmpn/>.

22. German Study Group MPN. Bioregister zu Myeloproliferativen Neoplasien – Präsentation zum Austausch mit dem IQWiG [unveröffentlicht]. 26.04.2022.
23. Studienallianz Leukämie. GSG-MPN-Register [online]. [Zugriff: 17.05.2022]. URL: <https://www.sal-aml.org/register/mpn-register/einfuehrung>.
24. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020 - Krebsregister zeigen Versogung [online]. 2020 [Zugriff: 27.08.2021]. URL: https://www.adt-netzwerk.de/Forschung_mit_Krebsregisterdaten/Qualitaetskonferenzen/Allgemein/bisherige_Auswertungen/8._BOQK_2020/.
25. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung; aktualisierter einheitlicher onkologischer Basisdatensatz der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) [online]. 2021 [Zugriff: 26.08.2021]. URL: <https://www.basisdatensatz.de/download/Basisdatensatz12.7.pdf>.
26. Deutscher Bundestag. Verbände begrüßen ge-plan-te Zusammen-führung von Krebs-registerdaten [online]. 2021 [Zugriff: 27.08.2021]. URL: <https://www.bundestag.de/dokumente/textarchiv/2021/kw18-pa-gesundheit-krebsregister-836080>.
27. GKV Spitzenverband. Klinische Krebsregister; Förderung durch die gesetzlichen Krankenkassen [online]. [Zugriff: 25.08.2021]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/qualitaetssicherung_2/klinisches_krebsregister.jsp.
28. Resnischek C, Löffler L, Stader F. Stand der klinischen Krebsregistrierung zum 31.12.2019; Ergebnisse der Überprüfung der Förderkriterien [online]. 2020 [Zugriff: 25.08.2021]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/qualitaetssicherung_2/klinische_krebsregister/08-2020_Prognos-Gutachten_klinische_Krebsregister.pdf.
29. Fondazione per la Ricerca Ospedale Maggiore. European Registry for Myeloproliferative Neoplasms (MPNs) - Update of ERNEST Study (ERNEST) [online]. 2021 [Zugriff: 25.05.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04153305>.
30. Barbui T, Masciulli A, Scarano M et al. Towards a Better Understanding of Epidemiology, Survival and Treatment in Myeloproliferative Neoplasms: Results of the European Leukemianet Registry (ERNEST study). Blood 2014; 124(21): 1849-1849. <https://dx.doi.org/10.1182/blood.V124.21.1849.1849>.
31. Universitätsklinikum Freiburg Innere Medizin I - Hämatologie und Onkologie. Registerstudie zur Biologie und Klinik BCR-ABL negativer myeloproliferativer Neoplasien [online]. [Zugriff: 20.05.2022]. URL: https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00010288.

32. Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz - KFRG) [online]. 2013 [Zugriff: 16.03.2022]. URL: http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&jumpTo=bgbl113s0617.pdf.
33. AG Kommunikation der Plattform § 65c. Plattform §65c [online]. [Zugriff: 07.03.2022]. URL: <https://plattform65c.de/>.
34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Brexucabtagen autoleucel [unveröffentlicht]. 2022.
35. Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten [online]. 2021 [Zugriff: 14.03.2022]. URL: http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&jumpTo=bgbl121s3890.pdf.
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fedratinib (Myelofibrose) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 15.06.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/g21-10_fedratinib_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
37. Emanuel R, Dueck A, Geyer H et al. Myeloproliferative Neoplasm (MPN) Symptom Assessment Form Total Symptom Score: Prospective International Assessment of an Abbreviated Symptom Burden Scoring System Among Patients With MPNs. *J Clin Oncol* 2012; 30(33): 4098-4103. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2012.42.3863>.
38. FACIT Group. FACIT-Fatigue; Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; A 13-item FACIT Fatigue Scale [online]. [Zugriff: 09.06.2022]. URL: <https://www.facit.org/measures/FACIT-Fatigue>.
39. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer* 1999; 85(5): 1186-1196. [https://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19990301\)85:5<1186::aid-cnrc24>3.0.co;2-n](https://dx.doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19990301)85:5<1186::aid-cnrc24>3.0.co;2-n).
40. FACIT Group. FACT-G; Functional Assessment of Cancer Therapy - General [online]. 2021 [Zugriff: 01.06.2022]. URL: <https://www.facit.org/measures/FACT-G>.
41. EORTC. EORTC Quality of Life Manuals [online]. [Zugriff: 01.06.2022]. URL: <https://qol.eortc.org/manuals/>.
42. Pufulete M, Mahadevan K, Johnson T et al. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. *J Clin Epidemiol* 2022; 148: 115-123. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.03.018>.
43. Scotti L, Rea F, Corrao G. One-stage and two-stage meta-analysis of individual participant data led to consistent summarized evidence: lessons learned from combining multiple databases. *J Clin Epidemiol* 2018; 95: 19-27. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.11.020>.

44. Fortier I, Raina P, Van den Heuvel ER et al. Maelstrom Research guidelines for rigorous retrospective data harmonization. *Int J Epidemiol* 2017; 46(1): 103-105. <https://dx.doi.org/10.1093/ije/dyw075>.
45. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M et al. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-351. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.39070.527986.68>.
46. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi A et al. 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* 2010; 115(9): 1703-1708. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-09-245837>.
47. Novartis Pharma. Ruxolitinib (Jakavi): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2014 [Zugriff: 25.05.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/116/#tab/dossier>.
48. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009; 113(13): 2895-2901. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-07-170449>.
49. Lussana F, Cattaneo M, Rambaldi A et al. Ruxolitinib-associated infections: A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol* 2017; 93(3): 339-347. <https://dx.doi.org/10.1002/ajh.24976>.
50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ruxolitinib; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2014 [Zugriff: 25.05.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/A14-17_Ruxolitinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
51. Rubin DB. The design versus the analysis of observational studies for causal effects: parallels with the design of randomized trials. *Stat Med* 2007; 26(1): 20-36. <https://dx.doi.org/10.1002/sim.2739>.
52. Berger ML, Mamdani M, Atkins D et al. Good research practices for comparative effectiveness research: defining, reporting and interpreting nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report--Part I. *Value Health* 2009; 12(8): 1044-1052. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00600.x>.
53. Johnson ML, Crown W, Martin BC et al. Good research practices for comparative effectiveness research: analytic methods to improve causal inference from nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report--Part III. *Value Health* 2009; 12(8): 1062-1073. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00602.x>.

54. Cox E, Martin BC, Van Staa T et al. Good research practices for comparative effectiveness research: approaches to mitigate bias and confounding in the design of nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the International Society for Pharmacoconomics and Outcomes Research Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report--Part II. *Value Health* 2009; 12(8): 1053-1061. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00601.x>.
55. Harrell FE Jr. *Regression Modeling Strategies; with Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis*. New York: Springer; 2001.
56. Peduzzi P, Concato J, Kemper E et al. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996; 49(12): 1373-1379. [https://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356\(96\)00236-3](https://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356(96)00236-3).
57. Desai RJ, Franklin JM. Alternative approaches for confounding adjustment in observational studies using weighting based on the propensity score: a primer for practitioners. *BMJ* 2019; 367: 15657. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.15657>.
58. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res* 2011; 46(3): 399-424. <https://dx.doi.org/10.1080/00273171.2011.568786>.

Anhang A Dokumentation der Informationsbeschaffung

Tabelle 6: Dokumentation der Informationsbeschaffung nach Indikationsregistern

Quelle	Suchdatum	Relevante Treffer ^a	Vorgehen
Übersichten von Registern			
Orphanet https://www.orpha.net/	06.04.2022	3	Suche unter Forschungsergebnisse und Register / Biobank: Suchbegriff: „Myelofibrose“ und „Myeloproliferative Neoplasie“ ORPHA:824
EnCEPP http://www.encepp.eu	06.04.2022	0	Type of resource: data source Suchbegriffe: Myelofibrosis, Myeloproliferative
IRDiRC https://irdirc.org/	06.04.2022	0	IRDiRC Recognized Resources: browsen der Website
IACR http://www.iacr.com.fr	06.04.2022	0	Suchbegriffe: Myelofibrosis, Myeloproliferative
Ausgewählte Websites			
Google https://www.google.de/	08.04.2022	5	Suchbegriffe: Myelofibrosis registry Zusätzlich wurden weitergehende Informationen mittels Suche mit konkreten Registernamen identifiziert.
Bibliografische Datenbanken			
MEDLINE	04.04.2022	0	Suchstrategie siehe Anhang B.1
Studienregister			
ClinicalTrials.gov	04.04.2022	1	Suchstrategie siehe Anhang B.2
Expertenbefragung			
Uniklinik RWTH Aachen	08.04.2022	1	Informationen zu Datenerfassung und -auswertung wurden übermittelt.
Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V., Netzwerk für Versorgung, Qualität und Forschung in der Onkologie	16.08.2021	2	
a. Dubletten werden nicht aufgeführt.			

Anhang B Suchstrategien

B.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach Indikationsregistern

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL < 1946 to April 01, 2022>

#	Searches
1	Primary Myelofibrosis/
2	Polycythemia vera/ or exp Thrombocytosis/
3	myelofibrosis.ti,ab.
4	or/1-3
5	exp Registries/
6	(register or registry or registries).ti,ab.
7	5 or 6
8	4 and 7
9	((Surveillance, Epidemiology and End Results) or SEER).ti,ab.
10	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
11	hi.fs. or case report.mp.
12	10 or 11
13	8 not (9 or 12)
14	Cochrane database of systematic reviews.jn.
15	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
16	meta analysis.pt.
17	14 or 15 or 16
18	8 and 17
19	13 or 18
20	19 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

B.2 Studienregister

Suche nach Indikationsregistern

ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(myelofibrosis OR Myeloproliferative Neoplasm) AND AREA[StudyType] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Observational" AND AREA[PatientRegistry] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Yes"

Suche nach Studien zu Fedratinib

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
Fedratinib OR TG-101348 OR SAR-302503

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Fedratinib* OR TG-101348 OR TG101348 OR (TG 101348) OR SAR-302503 OR SAR302503 OR (SAR 302503)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
Fedratinib OR TG-101348 OR TG101348 OR TG 101348 OR SAR-302503 OR SAR302503 OR SAR 302503

Anhang C Rückmeldung zum GSG-MPN-Register

Fragebogen für Patientenregister

zu erwachsenen Patientinnen und Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei 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

Die nachfolgende Frageliste dient dem Zweck, mithilfe Ihrer Antworten zu einer ersten Einschätzung zu kommen, ob Ihr Patientenregister aktuell oder perspektivisch zu Zwecken einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a (3b) SGB V in Hinsicht auf die genannte Patientenzielgruppe (Erwachsene mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind) geeignet sein könnte. **Zur vereinfachten Darstellung bezeichnen wir die beschriebene Patientenpopulation im Folgenden als „interessierende Patientenpopulation“.**

Bitte beachten Sie, dass dieser Fragebogen im Anhang unseres Berichts an den G-BA dargestellt und somit veröffentlicht wird.

Möglichkeit zur Vereinfachung

Sofern sich die Antworten aus vorhandenen Dokumenten (z. B. Registerprotokoll, Datenplan, Kodiermanual, Publikationen) ergeben, würden wir uns freuen, wenn Sie uns diese oder einen Link darauf zur Verfügung stellen und im Antwortfeld einfach mit einem Kürzel für das Dokument und einer Angabe von Abschnitt/Seitenzahl darauf verweisen. In unserem Bericht an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) können aus von Ihnen überlassenen, nicht veröffentlichten Dokumenten extrahierte Informationen enthalten sein, nicht aber die Dokumente oder Teile davon selbst.

Bitte kreuzen Sie die Kästchen im Fragebogen an und fügen Sie auch ihre Antworten direkt in dieses WORD-Dokument ein.

Teil 1: Dateninhalte und Erhebungszeitpunkte des Registers

1. Lassen sich in Ihrem Patientenregister Daten zur interessierenden Patientenpopulation abgrenzen?

nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202____

2. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Therapien mit Ruxolitinib oder Fedratinib dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202____

Abfrage JAK2 Inhibitor, aber nicht differenziert zwischen Ruxolitinib und Fedratinib

3. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch Therapien zu Begleiterkrankungen dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202___

Teilweise, z.B. bezüglich Antikoagulation

4. Wird dokumentiert, welche Therapien die interessierende Patientenpopulation in den bislang dokumentierten Therapielinien bereits erhalten haben?

nein ja

5. Werden die Gründe für die gewählte Therapie je Therapielinie aufgeführt (z. B. reduzierter Allgemeinzustand, Symptomatik, Nebenwirkungen der vorhergehenden Therapie)?

nein ja

6. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation molekulargenetische Befunde dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202___

Falls ja, bitte beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:

JAK2 (Exon 12+14), Calreticulin, MPL, Bcr Abl, TET2, Fip1L1-PDGFR Translokation, KIT D816V, FGFR-1 Aberration und Freitextfeld für „weitere Mutationen“

7. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Prognose-Scores dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202___

Falls ja, bitte beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:

Indirekt: DIPSS(plus), MIPSS70(plus V2), MYSEC

8. Erheben Sie in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch PRO (Patient Reported Outcomes) Daten zur Symptomatik mithilfe eines Symptom-Scores? Bitte erläutern Sie das (geplante) Vorgehen mit der entsprechenden Nennung der Skalen / Erhebungsinstrumente, die Sie dafür einsetzen (wollen).

nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202___

Falls ja, bitte beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:

Jährliche Abfrage mittels MPN-SAF Fragebogen zur Lebensqualität

9. Erheben Sie in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch PRO Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health-related QoL)? Bitte erläutern Sie das

(geplante) Vorgehen mit der entsprechenden Nennung der Skalen / Erhebungsinstrumente, die Sie dafür einsetzen (wollen).

nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202____

Falls ja, bitte beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:
Total Symptom Score (TTS) und Gesamt Quality of Life

10. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Labordaten dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202____

Falls ja, bitte beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:
Leukozyten, Promyelozyten, Myelozyten Metamyelozyten, Neutrophile Granulozyten, Lymphozyten Monozyten, Eosinophile Granulozyten, Basophile Granulozyten, Blasten, Hämoglobin, Hämatokrit, MCV, Normoblasten, Thrombozyten, LDH, Kreatinin GGT, AST/GOT, ALT/GPT, Haptoglobin, Erythropoetinspiegel, Retikulozyten, Harnsäure , Gesamt-Bilirubin, CRP, Ferritin, Tryptase, Ristocetin-Cofaktoraktivität, Quick, aPTT, Von Willebrand Faktor Antigen, Faktor VIII Aktivität, Kollagen-Bindungsaktivität, Protein C Aktivität, Protein S Aktivität, Antithrombin III-Aktivität, Leukerythroblastoides Blutbild

11. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Pathologiebefunde dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202____

Falls ja, bitte beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:
Knochenmark Histologie und Zytologie

12. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Daten zu klinischen Untersuchungen (z.B. Milzvolumen) dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202____

Falls ja, bitte beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:
Milzpalpation in cm unter dem Rippenbogen, Sonographie (Milzlänge und Milzbreite in cm).

13. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Bildgebungsbefunde dokumentiert?

nein ja noch nicht, aber voraussichtlich ab 202____

Falls ja, bitte beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:
Sonographiebefund

14. Verwenden Sie im Datensatz des Registers exakte Datumsangaben zur Patientenversorgung, zur Erkrankung und zu Ereignissen (inkl. Beginn und Anpassung von Therapien)?

nein ja teilweise (mit der Bitte um eine kurze Erläuterung):

Anpassung von Therapien nicht mit Dosisänderungen, nur Start und Enddatum von Therapien dokumentiert

15. Erheben Sie im Datensatz des Registers die Erstdiagnose sowie das Datum dieser Diagnose?

nein ja teilweise (mit der Bitte um eine kurze Erläuterung):

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

16. Enthält das Patientenregister detaillierte Informationen zu Arzneimitteltherapien (Wirkstoff, Dosis, Dosisänderung, inkl. Datumsangaben)?

nein ja teilweise (mit der Bitte um eine kurze Erläuterung):

Wirkstoff/Substanzklasse mit Start und Enddatum, Best response und ggfs. Intoleranz und Therapie; keine Angabe von Dosis + Dosisänderung

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

17. Werden unerwünschte Ereignisse systematisch erfasst?

nein ja teilweise (mit der Bitte um eine kurze Erläuterung):

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

18. Werden unerwünschte Ereignisse mit der Standardterminologie MedDRA erfasst?

nein ja

19. Erheben Sie die Komorbiditäten der registrierten Patientinnen und Patienten?

nein ja ja, in Form von ICD 10 Codierungen

Komorbiditäten nach Charlson, Freitextfeld zu weiteren Erkrankungen, Malignomerkrankungen, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Thrombosen und Blutungen

20. Welche Daten erheben Sie zur Verlaufsdokumentation in der interessierenden Patientenpopulation (z. B. Befunde, Symptome, Rezidive, weitere Ereignisse, PRO/QoL-Daten)?

Labor, Symptome und Komplikationen, Knochenmark Histo- und Zytologie, Zytogenetik, Gewicht, Größe, ECOG, weitere (relevante) Erkrankungen, Komorbiditäten nach Charlson, Milzgröße, Hautveränderungen, Therapie, bestimmte Begleitmedikationen/Prozeduren (ASS, Aderlässe, Erythrozyten/Thrombozyten Konzentrate, Antikoagulation, etc.), allogene Stammzelltransplantation, PRO/QoL-Daten

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

21. Welche Erhebungszeitpunkte bzw. Anlässe existieren für Ihr Register in Hinsicht auf die interessierende Patientenpopulation?

Registereintritt (Baseline), teilweise Erstdiagnose, jährliches Follow up, Tod

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

22. Sind die Zeitpunkte für die Datenerhebungen zur Mortalität, Morbidität, der Lebensqualität, Nebenwirkungen sowie zur Bestimmung der Laborwerte einheitlich?

nein ja

23. Über welchen Zeitraum werden in Ihrem Register Daten für die interessierende Patientenpopulation erhoben?

Unbegrenzt, bis Tod oder Lost-to-Follow up oder Widerruf der Einwilligung

24. Welche Daten erheben Sie im Patientenregister als potenzielle „Confounder“ (z. B. Krankheitsdauer, Indikatoren der Krankheitsschwere, Alter, Komorbidität), um in Auswertungen z. B. zu Therapievergleichen Verzerrungseinflüsse adressieren zu können? Wie wurden diese Confounder identifiziert (z. B. durch systematische Recherchen nach Beobachtungsstudien, Expertenpanel)?

Krankheitsdauer, Krankheitsschwere in Form von Risiko Scores, Alter, Komorbiditäten, Symptomlast, Milzgröße, Gewicht, BMI,

Confounderidentifikation anhand der gängigen Leitlinien und im Austausch mit dem Expertenpanel der Studiengruppe

Teil 2: Registerprozesse und Qualitätssicherung

25. Wer gibt Daten in das Register ein (Mehrfachantwort möglich)?

- Patientinnen und Patienten/Angehörige Ärztinnen und Ärzte/Therapeutinnen
 und Therapeuten Dokumentarinnen/Dokumentare

Bitte geben Sie eine kurze Erläuterung bei kombinierter Dateneingabe:
 Papierfragebogen zur Lebensqualität durch den Patienten

26. Existiert für Ihr Patientenregister eine detaillierte Beschreibung im Sinne eines Registerprotokolls?

- nein ja ja, als Anlage beigefügt / öffentlich
 verfügbar unter folgender URL:

27. Gibt es für die Expositionen, klinischen Ereignisse, Outcomes und Confounder, zu denen Sie Daten in Ihrem Register erheben, exakte Definitionen und Operationalisierungen?

- nein ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

ELN-Kriterien, WHO Klassifikation, IWG-MRT-Kriterien, Response Kriterien nach Barosi et al. (Blood 2009)

28. Existiert für Ihr Register ein aktueller Datenplan und / oder ein Kodierhandbuch?

- nein ja ja, als Anlage beigefügt /
 öffentlich verfügbar unter folgender URL:

29. Werden für Ihr Patientenregister Schulungen zur Datenerhebung und –erfassung durchgeführt?

- nein ja

Falls ja, bitte beschreiben Sie kurz das Vorgehen:

Schulung der dateneingebenden Personen am Zentrum durch Registerpersonal bei Initiierung und Re-Schulungen bei Bedarf. Ausgabe eines Handbuchs.

30. Gibt es klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für die interessierende Patientenpopulation?

nein ja

Einschlusskriterien:

- Patienten mit einer BCR-ABL1-negativen myeloischen Neoplasie gemäß WHO Klassifikation bzw. IWG-MRT-Kriterien
- Alter ≥ 18 Jahre; es besteht keine obere Altersgrenze
- Unterschriebene Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien

- Schwere neurologische oder psychiatrische Störung, die die Fähigkeit das Einverständnis zu geben beeinträchtigt
- Kein Einverständnis für die Registrierung, Lagerung und Handhabung der personenbezogenen Daten

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

31. Führen Sie im Register Maßnahmen zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten und zur Information über Fehlerraten durch (z.B. durch source data verification, interne und externe Audits, IT-gestützte Prüfungen [z. B. Cross-Reference-Checks])?

nein ja teilweise

Bei ja bzw. teilweise: Bitte beschreiben Sie kurz das Vorgehen (ggf. Verweis auf Dokument/Quelle):

Remote Monitoring und Medical review auf Plausibilitäten und Missing values, IT-gestützte Prüfungen

32. Falls Sie die vorhergehende Frage mit „ja“ oder „teilweise“ beantwortet haben, könnten Sie uns in Kürze die wesentlichen Ergebnisse dieser Überprüfungen darstellen?

Korrektur der Daten und Vollständigkeit erhöhen

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

33. Werden in Ihrem Patientenregister Prozess- und Definitionsänderungen systematisch dokumentiert („documentation trail“)?

nein ja teilweise

Ggf. Verweis auf Dokument:

34. Wie wird die wissenschaftliche Unabhängigkeit des Registers gewahrt?

Alle Auswertungen werden nach Anfrage und Genehmigung durch ein Scientific comitee durchgeführt

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle: <https://www.cto-im3.de/gsgmpn/>

35. Ist die Finanzierung Ihres Patientenregisters mittelfristig (4-6 Jahre) gesichert?

nein ja unklar

36. Wie schnell können in der jetzigen Struktur Ihres Patientenregisters benötigte
a) Auswertungen aktueller Daten bzw. b) anonymisierte Individualdatensätze zur Auswertung durch Dritte verfügbar gemacht werden?

a) Innerhalb von ca. 1 bis 2 Monaten

b) Innerhalb von ca. 1 bis 2 Monaten

37. Hat Ihr Patientenregister die technische und organisatorische Flexibilität, dass Datensatzerweiterungen durch z.B. weitere Erhebungszeitpunkte und/oder den Einsatz zusätzlicher Erhebungsinstrumente für spezifische Auswertungszwecke in kürzerer Frist realisierbar sind?

nein ja ja, unter bestimmten Voraussetzungen, und zwar (bitte kurz erläutern):

Bei adäquater personeller Voraussetzung sind Änderungen schnell umsetzbar

und mit folgender Frist: 3 Monate

38. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der Daten für die interessierende Patientenpopulation in Hinsicht auf einen loss-to-follow-up bzw. den Drop-out?

sehr gut ausreichend ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Loss-to-Follow up wird grundsätzlich abgefragt (drop out Rate ca. 15%), hier ist ggfs. eine Erinnerung der Zentren der Dokumentation des letzten Status nötig, wenn länger kein Eintrag in den eCRF erfolgt ist

39. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der einzelnen Datensätze, die je Erfassungszeitpunkt für die interessierende Patientenpopulation entstehen?

sehr gut ausreichend ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Je nach Zentrum unterschiedlich, Kern Datensatz >90% vollständig, ebenso bei Zusatzprojekten für spezifische Fragestellungen)

40. Wie beurteilen Sie nach Ihren Erkenntnissen die Richtigkeit der erhobenen Daten für die interessierende Patientenpopulation?

sehr gut ausreichend ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Plausibilitätschecks durch Medical review, aber keine systematische Source Data Verification. Diese wäre jedoch mit mehr personellem Aufwand möglich

41. Wie beurteilen Sie die Konsistenz der in Ihrem Register für die interessierende Patientenpopulation erhobenen Daten über die Zeit?

sehr gut ausreichend ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

s.o.

42. Haben Sie ein wirksames Verfahren zur Vermeidung von Doppel- oder Mehrfachregistrierungen von Patientinnen und Patienten in Ihrem Register eingerichtet?

nein ja, und zwar (bitte erläutern):

Datentreuhänder zur Dublettenauflösung, Doppelte Patienten werden gelöscht/gematcht

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

43. Bestehen in ihrem Patientenregister Filterungsmöglichkeiten für die Datensätze, z. B. nach teilnehmenden Zentren?

nein ja

44. Wurden auf Basis Ihres Registers bereits Registerstudien zur Untersuchung von Interventionseffekten (vergleichende Registerstudien) durchgeführt?

- nein ja, nicht randomisiert ja, randomisiert (registerbasierte RCT)

Falls ja, führen Sie bitte die zugehörigen Publikationen auf (inkl. Verweis auf Studienprotokolle / statistische Analysepläne, sofern diese veröffentlicht wurden). Das Register steht zum Langzeit Follow up von IITs der Studiengruppe zur Verfügung

Teil 3: Registrierte Patienten

45. Ist in ihrem Patientenregister die interessierende Patientenpopulation registriert und wenn ja, wie viele?

a) Post-ET-MF

nein ja, und zwar 74 (Anzahl), erfasst seit dem Jahr 2012

b) Post-PV-MF

nein ja, und zwar 38 (Anzahl), erfasst seit dem Jahr 2012

c) PMF

nein ja, und zwar 494 (Anzahl), erfasst seit dem Jahr 2012

46. Wie schätzen Sie jeweils die Vollständigkeit der Zentren und Versorgungsebenen in Deutschland ein, die Daten zu diesen Patientinnen und Patienten dokumentieren:

a. Patientinnen und Patienten, die eine Therapie mit Fedratinib erhalten:

sehr gut ausreichend ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung und geben Sie möglichst den Anteil der Zentren in den verschiedenen Versorgungsebenen an, die an dem Register teilnehmen:

Sehr gute Verteilung auf Versorgungsebene deutschlandweit nach Sektoren (Uniklinika, Kommunale Krankenhäuser und Praxen). Der Anteil Ruxolitinib und Fedratinib kann derzeit nur geschätzt werden, da nur die Substanzklasse JAK Inhibitor abgefragt wird.

b. Patientinnen und Patienten, die eine Therapie mit Ruxolitinib erhalten:

sehr gut ausreichend ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung und geben Sie möglichst den Anteil der Zentren in den verschiedenen Versorgungsebenen an, die an dem Register teilnehmen:

s.o.

47. Wie schätzen Sie die Vollständigkeit der interessierenden Patientenpopulation im Register ein? Angabe erfolgt nur für die Substanzart (Jak2 Inhibitor) jedoch keine Spezifizierung für das verwendete Handelspräparat (Ruxolitinib, Fedratinib)

a. Patientinnen und Patienten, die eine Therapie mit Fedratinib erhalten:

sehr gut ausreichend ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Bei einer Inzidenz von 800 Neudiagnosen pro Jahr gehen wir von einer Abdeckung von 20% aus.

b. Patientinnen und Patienten, die eine Therapie mit Ruxolitinib erhalten:

sehr gut ausreichend ungenügend

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

s.o.

48. Sind nach Ihren Erkenntnissen die Daten Ihres Registers repräsentativ für die interessierende Patientenpopulation?

nein ja unklar

Bitte begründen Sie kurz Ihre Einschätzung

Deutschlandweite, sektorübergreifende Verteilung der Zentren (Uniklinika, Kommunale Krankenhäuser, Praxen) an >70 Zentren

49. Ist das Datum der jeweiligen Therapieentscheidung dokumentiert (z. B. Tag der Entscheidung im Tumorboard)?

nein ja

50. Wie viele erwachsene Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation sind in Ihrem Register registriert, die die folgenden Therapien erhalten (haben)?

a. Fedratinib:

b. Ruxolitinib:

Bisher dokumentiert unter dem Übergriff „Therapie mit einem JAK2 Inhibitor“: insg. 606 Patienten, bislang noch keine Stratifikation nach Ruxolitinib oder Fedratinib

51. Sind die erhobenen Daten für die interessierende Patientenpopulation und die mit Fedratinib oder Ruxolitinib behandelt werden konsistent/gleichartig?

nein ja

Anhang D Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das identifizierte Register

In der nachfolgenden Tabelle ist dargestellt, inwieweit das identifizierte Register GSG-MPN auf Basis der vorliegenden Informationen national und international verwendete Qualitätskriterien erfüllt. Die Liste der Qualitätskriterien ist dem Rapid Report A19-43 entnommen (Tabelle 7 aus A19-43 exklusive der Kriterien 35 bis 45, die sich auf spezifische Registerstudien beziehen).

Nr.	Qualitätskriterium	GSG-MPN
	Systematik	
1	Detaillierte Registerbeschreibung (Protokoll)	ja
	Standardisierung	
2	Exakte Definition / Operationalisierung von Expositionen, klin. Ereignissen, Endpunkten und Confoundern	ja
3	Aktueller Datenplan / Kodierhandbuch	ja
4	Verwendung von Standard-Klassifikationen (z. B. ICD-10) und -Terminologien (z. B. MedDRA)	teilweise
5	Verwendung von validierten Standard-Erhebungsinstrumenten (Fragebogen, Skalen, Tests)	ja
6	Schulungen zur Datenerhebung und -erfassung	ja
7	Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes („core data set“)	ja
8	Verwendung exakter Datumsangaben zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft)	ja (z. B. Start- und Enddatum der Therapien)
9	Verwendung exakter Datumsangaben zur Erkrankung (z. B. definitive Diagnose, klinisch relevante Ereignisse)	ja
10	Verwendung exakter Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen	ja
11	Verwendung exakter Datumsangaben zu Behandlungen / Interventionen (z. B. bei Arzneimitteln Start- / Stop-Datum, Dosis, Dosisänderungen)	teilweise (keine Datumsabfrage bei Dosisänderungen)
	Erreichung des Rekrutierungsziels / Stichprobengewinnung	
12	Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Registerpatienten	ja
13	Vollzähligkeit der Registerpatienten (Vollerhebung oder repräsentative Stichprobe)	nein
14	Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um Repräsentativität zu erreichen	unklar

	Validität der Datenerhebung	
15	Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt	ausreichend (Kerndatensatz > 90 % vollständig)
16	Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte (loss-to-follow-up, drop-outs)	ausreichend
17	Richtigkeit der Daten (accuracy)	mit Einschränkung (Plausibilitätschecks; keine Source Data Verification)
18	Datenkonsistenz über die Zeit	ja
19	Source data verification (z. B. für 10 % zufällig ausgewählter Patienten je Erhebungszentrum)	nein
20	Registermonitoring durch interne audits	teilweise
21	Registermonitoring durch externe audits	nein
22	QM-System (gfs. mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)	nein
23	SOPs (Standard Operating Procedures) zur Datenerhebung	ja
	Übergeordnete Qualitätskriterien	
24	Transparenz eines Registers (u. a. Finanzierung, Entscheidungswege, Interessenkonflikte)	teilweise
25	Wissenschaftliche Unabhängigkeit	ja
26	Sichere Finanzierung (für geplanten Erhebungszeitraum)	unklar
27	Steering committee, Leitungsgremium	ja
28	Aktualität der Registerdokumente (z. B. Protokoll, Datenplan, SAP, Einwilligungserklärung etc.)	ja
29	Wahrung von Patientenrechten und Datenschutz, Berücksichtigung ethischer Aspekte	ja
30	Timeliness (Aktualität / schnelle Verfügbarkeit / Pünktlichkeit der benötigten Ergebnisse)	ja
31	Flexibilität und Anpassungsfähigkeit (z. B. zur Einbettung von Studien, für weitere Datenerhebung, bei veränderter Versorgungssituation)	ja
32	Documentation trail - Dokumentation aller Prozess- und Definitionsänderungen im Register	ja
33	Audit trail - Dokumentation und Attribuierbarkeit aller Datentransaktionen	unklar
34	Verknüpfbarkeit mit anderen Datenquellen	unklar
	Weitere mögliche Kriterien aus regulatorischer Sicht	
46	Erhebung und Handling unerwünschter Ereignisse (UEs) gemäß regulativer Anforderungen	nein