



(21260) INREBIC, Celgene GmbH

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 01. September 2021

1 Zulassung Swissmedic

INREBIC wurde von Swissmedic per 01. Juli 2021 mit folgender Indikation zugelassen:

„Inrebic wird zur Behandlung von Splenomegalie oder krankheitsassoziierten Symptomen bei Patienten, bei denen Ruxolitinib versagt hat oder die Ruxolitinib nicht vertragen haben

- *mit primärer Myelofibrose oder*
- *mit sekundärer Myelofibrose als Komplikation von Polycythaemia vera oder Essentieller Thrombozythämie mit intermediärem oder hohem Risiko angewendet (siehe Rubrik «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).*

Die Kriterien für das Versagen von und die Unverträglichkeit gegenüber Ruxolitinib sind im Abschnitt "Eigenschaften/Wirkungen" beschrieben.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkstoffklasse, Wirkmechanismus

Fedratinib inhibiert die Januskinase 2 (JAK2), die an der Produktion und dem Wachstum von Blutzellen beteiligt ist.

Myelofibrose ist eine seltene Form von Blutkrebs, die vergrösserte Milz oder andere Symptome im Zusammenhang mit der Krankheit haben. Patienten mit einer Myelofibrose haben eine zu hohe JAK-Aktivität, was zu einer abnormalen Produktion von Blutzellen führt. Diese Blutzellen wandern zu den Organen, einschliesslich der Milz, wodurch diese vergrössert wird. Durch die Blockierung von JAK2 reduziert Fedratinib die abnormale Produktion von Blutzellen und verringert so die Symptome der Krankheit.

Ziele der Behandlung ist eine Linderung der Symptome und die Verbesserung der Lebensqualität für alle Patienten mit Myelofibrose.

Nichtmedikamentöse Therapie

- Allogene Stammzelltransplantation - Bei Patienten, die für eine allogene Stammzelltransplantation (alloSTZ) in Frage kommen, wird eher eine Transplantation als eine symptomorientierte Therapie empfohlen. Die alloSTZ ist allerdings mit einer nicht unerheblichen Morbidität und einer transplantationsassoziierten Mortalität von 20 bis zu 30% belastet, und die Rate von Rezidiv und Therapieversagen nach 5 Jahren beträgt 29%. Ein passender Spender ist Voraussetzung.
- Bestrahlung der Milz
- Entfernung der Milz

Symptomorientierte medikamentöse Therapie

- Ruxolitinib - oraler JAK1/2-Inhibitor für die Behandlung der primären Myelofibrose (PMF) bzw. der post-PV-/post-ET-Myelofibrose. Durch Ruxolitinib werden insbesondere die Splenomegalie und die krankheitsassoziierten Symptome positiv beeinflusst.
- Erythropoetin - Behandlung in Hinblick auf die Myelofibrose-bedingte Anämie
- Kortison - Kortison-Präparate werden insbesondere bei Patienten, die Fieber entwickeln, angewendet. Sie können in einigen Fällen die Blutarmut verbessern, werden aber kontrovers diskutiert, da sie gleichzeitig das Immunsystem unterdrücken.

Studie 1

Harrison CN et al. Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with Ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study. Lancet Haematol. 2017a Jul;4(7): e317-e324

Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, et al. Fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with Ruxolitinib: An updated analysis of the JAKARTA-2 study using stringent criteria for Ruxolitinib failure. Am J Hematol. 2020 Jun; 95(6): 594–603

Die Studie ist eine einarmige, offene, nicht-randomisierte, multizentrische Phase-2-Studie. Es wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Fedratinib, einem JAK2-selektiven Inhibitor, bei Patienten mit Ruxolitinib-resistenten oder Ruxolitinib-intoleranten Myelofibrose untersucht.

Es wurden 97 Patienten für die Sicherheitsanalyse und davon 83 Patienten für die Effektivitätsanalyse eingeschlossen. [Harrison 2017]

Anfangsdosis: 400 mg einmal pro Tag für sechs aufeinanderfolgende 28-tägige Zyklen

Dosisanpassungen von 100 mg/Tag waren erlaubt bis zu einem Minimum von 200 mg/Tag (aufgrund von Toxizität) und einem Maximum von 600 mg/Tag (wenn der Patient keine 50%-ige Verkleinerung der Milz durch Palpation erreicht hatte und keine inakzeptable Toxizität aufgetreten war).

Patienten, die nach sechs Zyklen weiterhin von der Behandlung profitierten, konnten die Behandlung fortführen bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis inakzeptable Toxizität auftrat.

Das klinische Entwicklungsprogramm von Fedratinib wurde im November 2013 von der US-Zulassungsbehörde FDA temporär sistiert nach Berichten über den Verdacht auf Wernicke-Enzephalopathie (WE), eine seltene, aber schwerwiegende neurologische Erkrankung. Infolgedessen wurde die JAKARTA2 Studie abgebrochen; alle Patienten mussten die Fedratinib-Behandlung absetzen und die Studie wurde erheblich verkürzt [Harrison 2020]

Der primäre Endpunkt war das Ansprechen der Milz (der Anteil der Patienten mit einer $\geq 35\%$ -igen Reduktion des Milzvolumens gegenüber dem Ausgangswert) am Ende von Zyklus 6 (24 Wochen), zentral bewertet. 46 Patienten (55%, 95% CI 44-66) erreichten den primären Endpunkt. [Harrison 2017]. In der Re-analyse wurden einerseits stringenter Kriterien für Ruxolitinib-Versagen angewendet («stringent criteria cohort») und andererseits nur Patienten analysiert, die 6 Zyklen Fedratinib erhielten und nicht infolge der Studiensistierung abgebrochen haben («sensitivity analysis cohort»). 24 (30%) in der ersten Analyse bzw. 24 (36%) in der Re-Analyse erreichten den primären Endpunkt.

Wichtige sekundärer Endpunkte waren Symptomansprechen (Anteil der Patienten mit einer $\geq 50\%$ Reduktion des Gesamtsymptom-Scores vom Ausgangswert bis zum Ende von Zyklus 6) und Sicherheit (Inzidenz von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen, eingestuft nach Schweregrad unter Verwendung der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) version 4.03.– (Grad 1: mild – Grad 5: Todesfallbedingte Nebenwirkung)).

90 Patienten waren für das Symptomansprechen auswertbar, 23 (26%) davon erreichten eine Reduktion der Gesamtsymptome um $\geq 50\%$ von der Baseline bis zum Ende von Zyklus 6. 13 (21%) von 61 Patienten sind resistent gegen Ruxolitinib. 9 (32%) von 28 Patienten, die Ruxolitinib nicht vertragen haben, erreichten ein Symptomansprechen. 12 (39%) von 31 Patienten mit einer Ausgangs-Thrombozytenzahl von $50-100 \times 10^9/L$ und 11 (19%) von 59 mit einer Ausgangsthrombozytenzahl von mehr als $100 \times 10^9/L$ erreichten ein Symptomansprechen. Am Ende des Zyklus 3 erreichten 29 (32%) von 90 Patienten ein Symptomansprechen, wobei 19 (31%) von 61 Patienten Ruxolitinib-resistent und zehn (36%) von 28 Patienten Ruxolitinib-intolerant waren. [Harrison 2017]

In der Re-Analyse erreichten 27% in der «stringent criteria cohort» und 32% in der «sensitivity analysis cohort» das Symptomansprechen.

Sicherheit:

Häufige unerwünschte Ereignisse vom Grad 3-4 waren Anämie (37 [38%] von 97 Patienten) und Thrombozytopenie (21 [22%] von 97), wobei 18 (19%) Patienten die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen abbrachen. 7 (7%) Patienten starben während der Studie, aber keiner der Todesfälle stand im Zusammenhang mit dem Arzneimittel. In anderen Fedratinib-Studien führten verdächtige Fälle von Wernicke-Enzephalopathie zum Studienabbruch. [Harrison 2017] In der Re-Analyse war das Auftreten von unerwünschten Ereignissen vergleichbar wie in der ersten Analyse.

Studie 2

Pardanani A et.al. Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2015 Aug;1(5):643-51. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1590

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie. Es wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Fedratinib, einem JAK2-selektiven Inhibitor, bei Patienten mit primärer oder sekundärer (post-Polycythemia vera oder post-Essentielle Thrombozythämie) Myelofibrose untersucht.

Die Dauer der Behandlung eines Patienten in dieser Studie beträgt ca. 8 Monate, basierend auf einer maximal 28-tägigen Screening-Periode, gefolgt von einer ≥ 6 -monatigen (6-Zyklen) Behandlungsperiode und einer End-of-Treatment (EOT)-Visite, die mindestens 30 Tage nach der letzten Verabreichung von IMP oder Placebo durchgeführt werden sollte.

Patienten, die weiterhin klinisch profitieren, können über den 6-monatigen Behandlungszeitraum hinaus bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität mit Fedratinib oder Placebo behandelt werden.

Studienarme wurden folgendermassen definiert:

- Placebo: 1x täglich (n=96)
- 400mg Fedratinib: 1x täglich (n=96)
- 500mg Fedratinib: 1x täglich (n=97)

Primärer Endpunkt war die Ansprechrate (RR), definiert als der Anteil der Patienten, die am Ende von Zyklus 6 eine $\geq 35\%$ ige Reduktion des Milzvolumens aufweisen und 4 Wochen danach bestätigt werden [Zeitraumen: 6 Monate]. Den primären Endpunkt erreichten 35 von 96 (36% [95%CI, 27%-46%]) und 39 von 97 (40% [95%CI, 30%-50%]) Patienten in den Fedratinib 400-mg- und 500-mg-Gruppen, gegenüber 1 von 96 (1% [95%CI, 0%-3%]) in der Placebogruppe ($p < 0.001$).

Relevanter sekundärer Endpunkt war die Symptom-Ansprechrate (SRR): Anteil der Patienten mit einer $\geq 50\%$ -igen Reduktion des Gesamtsymptom-Scores von Baseline bis zum Ende von Zyklus 6 [Zeitraumen: 6 Monate]. Symptom-Ansprechraten in Woche 24 traten bei 33 von 91 (36% [95%CI, 26%-46%]) Patienten in der Fedratinib 400mg Gruppe, 31 von 91 (34% [95%CI, 24%-44%]) in der Fedratinib 500mg Gruppe und 6 von 85 (7% [95%CI, 2%-13%]) in der Placebo-Gruppe auf ($p < 0.001$). Häufige unerwünschte Ereignisse bei der Behandlung mit Fedratinib waren Anämie, gastrointestinale Symptome und erhöhte Werte von Lebertransaminasen, Serumkreatinin und Pankreasenzyme. Enzephalopathie wurde bei 4 Frauen berichtet, die Fedratinib 500 mg/d erhielten. Die Diagnose einer Wernicke-Enzephalopathie wurde in 3 Fällen durch Magnetresonanztomographie unterstützt und in 1 Fall klinisch vermutet.

Sicherheit / Verträglichkeit

In beiden Studien wurden unter anderem die Anämie und Thrombozytopenie Grad 3-4 als häufige unerwünschte Nebenwirkungen berichtet. Ebenfalls wurden gastrointestinale Beschwerden und Lebertoxizität als Nebenwirkung aufgeführt.

Es wurde das Auftreten von Enzephalopathien, speziell Wernicke Enzephalopathien, berichtet, die eine schwere und ebenfalls tödliche Nebenwirkung ist.

FDA Risk Assessment – 07. August 2019

However, the safety database for patients with encephalopathy including Wernicke's included 608 patients in clinical trials including JAKARTA, JAKARTA2, NCT 01420770 (ARD11936), TED12037, NCT 00724334 (TED12015), NCT 01420783 (ARD12042), NCT 01692366 (ARD12888), NCT 01585623 (INT12497), and NCT 01836705 (TES13519).

In der Fachinformation von INREBIC wird auf das Risiko einer Enzephalopathie, speziell Wernicke Enzephalopathie hingewiesen.

Bei Patienten, die mit Inrebic behandelt wurden, traten schwerwiegende und tödliche Fälle von Enzephalopathien, einschliesslich Wernicke-Enzephalopathie, auf. Die Wernicke-Enzephalopathie ist ein neurologischer Notfall, der durch einen Mangel an Thiamin (Vitamin B1) hervorgerufen wird. Anzeichen und Symptome einer Wernicke-Enzephalopathie sind u.a. Ataxie, Veränderungen des psychischen Zustandes und Ophthalmoplegie (z. B. Nystagmus, Diplopie). Jede Veränderung des psychischen Zustandes, Verwirrtheit oder Gedächtnisstörungen sollten den Verdacht auf eine mögliche Enzephalopathie, einschliesslich Wernicke-Enzephalopathie, nahelegen und Anlass zu einer vollständigen Abklärung mit neurologischer Untersuchung, Messung der Thiaminspiegel und Untersuchung mittels bildgebender Verfahren sein.

Es ist derzeit nicht bekannt, ob eine Thiamin Supplementierung die Neurotoxizität von Fedratinib beeinflusst

Medizinische Leitlinien

Die Onkologie 2020/2021 (onkologie2021.eu) empfehlen folgende Therapie mit Ruxolitinib.

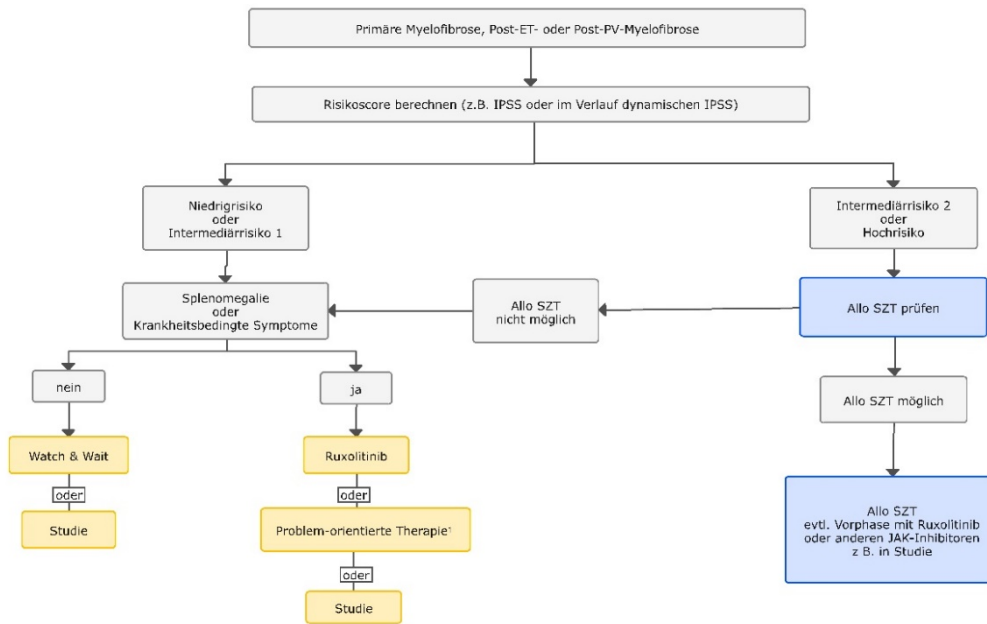
Ruxolitinib ist für die Tx der Splenomegalie oder krankheitsbedingter Symptome bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose zugelassen. Typische NW: Anämie, Thrombozytopenie, Infektionen (u.a. Herpes zoster, Pneumonie, Harnwegsinfekt).

Bei unzureichendem Ansprechen evtl. Kombination Ruxolitinib + Hydroxyurea oder bei Akzeleration Ruxolitinib + Azacitidin, Ruxolitinib + Decitabin (alle off-label).

Alternative Therapieoptionen: Prednisolon (Start mit 0,5 mg/kg/d, off-label), Lenalidomid (10 mg/d, off-label), Pomalidomid (0,5–2 mg/d, off-label) oder Thalidomid (50 mg/d, off-label) ± Prednisolon (0,25 mg/d). Bei Anämie Versuch mit Erythropoetin (10 000 E 3 x/Wo., mind. 2 Mon., off-label). Bei Thrombozytose HU oder Anagrelid (off-label) und zusätzlich ASS. Bei großer Milz u/o Leukozytose HU statt Anagrelid. In Ausnahmefällen Splenektomie, z.B. bei symptomatischer Splenomegalie (Magenkompression), hohem Transfusionsbedarf u/o Thrombopenie im Rahmen eines Hypersplenie-Syndroms oder einer refraktären hämolytischen Anämie. Stammzelltransplantation: Geeignete Pat. mit schlechter Prognose (z.B. Int-2 oder Hochrisiko nach ~~IP~~ DIPPS oder MIPSS70+ Score, s.u.) sollten in einem Transplantationszentrum zur allogenen SZT vorgestellt werden.

Onkopedia.com empfiehlt folgendes Vorgehen: Der klinische Verlauf von Patienten mit PMF (primäre Myelofibrose) ist heterogen, und Aussagen bezüglich einer mittleren Überlebensdauer sind nur unter Vorbehalt möglich. Es ist daher zur Prognoseabschätzung sinnvoll, einen Score zur Abschätzung der individuellen Prognose anhand von Risikofaktoren zu berechnen. Dieser dient dann auch als Hilfe für eine individuelle Therapieentscheidung.

Die Therapie der PMF orientiert sich an der Zuordnung zur Risikogruppe, an der Symptomatik und der Komorbidität. Die Therapiestruktur ist in folgender Abbildung zusammengestellt. Die Therapie der primären und sekundären Myelofibrose richtet sich nach den jeweiligen Risikoscores und erfolgt dann einheitlich wie in der Abbildung dargestellt. Darüber hinaus wurden Vorschläge für eine risikostatifizierte Therapie der präPMF (prä primäre Myelofibrose) gemacht, welche sich an die Behandlung der ET (essentiellen Thrombozythämie) anlehnen.



NCCN – National Comprehensive Cancer Network Version 01.2021

In den NCCN Guidelines wird eine Diagnose basierend auf ein „Prognostic Risk Model“ empfohlen, was zu einer „Risk Stratification in lower and higher-risk“ Patienten führt.

Die Therapie von Lower-risk Patienten wird in eine asymptomatische („Observation or clinical trial“) und symptomatische Therapie („Clinical Trial or useful in certain circumstances: Ruxolitinib or Peginterferon alpha-2a or Hydroxyurea, if cytoreduction would be symptomatically beneficial) eingeteilt.

Die Therapie von Higher-risk Patienten wird weiter unterteilt in Anzahl der Plättchen (Platelets <50 x 10⁹/L or Platelets ≥50 x 10⁹/L). Anhand dessen werden Patienten eingeteilt in «Transplant candidate or not a transplant candidate». «Not a transplant candidates» wird unter anderem eine Therapie mit Ruxolitinib or Fedratinib or clinical trial empfohlen.

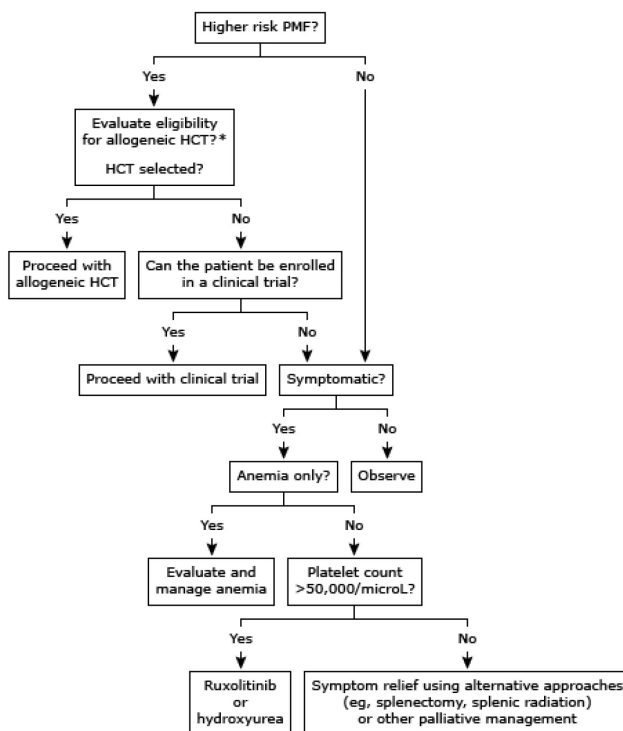
Ruxolitinib ist als «Category 2A – Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate» empfohlen.

Fedratinib ist als “Category 2B - Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate” empfohlen.

Uptodate – April 2021

Fedratinib is a JAK2-selective kinase inhibitor that has activity against myelofibrosis, but treatment is associated with serious and sometimes fatal Wernicke-like encephalopathy. The risk for a withdrawal syndrome with fedratinib is not well-defined, but caution is warranted if fedratinib is to be discontinued.

Management of primary myelofibrosis



This algorithm presents our approach to risk-stratified management of PMF, and should be used in conjunction with related UpToDate topics on risk stratification, treatment selection for patients with kidney and liver dysfunction, and evaluation and management of anemia in PMF.

PMF: Primary myelofibrosis; HCT: Hematopoietic cell transplantation.

* Eligibility for allogeneic HCT is not strictly determined by age; refer to related UpToDate topics for assessing eligibility for allogeneic HCT.

UpToDate®

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Es liegen weder Head-to-Head Daten noch Metaanalysen vor.

EMA Orphan Maintenance Assessment Report – 03.03.2021

[\(Orphan Maintenance Assessment Report Inrebic \(fedratinib\) \(europa.eu\)\)](#)

There is no data directly comparing fedratinib to ruxolitinib. Following a systematic literature review, an indirect treatment comparison (ITC) was performed to provide preliminary evidence to support the comparative efficacy between fedratinib and ruxolitinib.

Significant benefit of fedratinib over Allogeneic stem-cell transplantation (SCT), splenectomy and splenic irradiation will not be discussed because these interventions occur in different patient settings than the intended use of fedratinib.

[...] The Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) agreed to treat these comparisons with caution but nevertheless concluded that fedratinib may bring clinically relevant advantage in low platelet count patients.

[...]Taken together, the sponsor provided an indirect comparative analysis of the standard of care vs. fedratinib in treatment naïve and ruxolitinib refractory populations. In treatment naïve population a clinically relevant advantage of improved efficacy was proposed in patients with low platelet counts. In refractory population, the sponsor provided literature and an indirect comparison, which indicate that the product performed better, especially in spleen volume reductions, compared to the best standard of care. The sponsor did not present any data demonstrating the response that could be seen with the use of busulfan. However, the fact that this product was not used in the published studies with the BAT may indicate that the efficacy is not expected to be of value compared to other available treatment options. Therefore, taken together, the claims of significant benefit of fedratinib in the ruxolitinib pre-treated patients was accepted.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die Wirksamkeit in der Reduktion des Milzvolumens bei Patienten mit Myelofibrose konnte gezeigt werden. Für Patienten, die resistent oder intolerant gegenüber Ruxolitinib sind, stellt INREBIC eine Alternative in der Behandlung dar. Das Toxizitätsprofil von INREBIC sollte bei der Therapie beachtet werden. Direkte Vergleichsstudien zu anderen Zytostatika in der Myelofibrosebehandlung fehlen.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

INREBIC wird in einer Monatspackung mit 120 Hartkapseln zu 100 mg Fedratinib zur oralen Anwendung für die Initial- und Dauertherapie angeboten.

Die Packung ermöglicht eine Therapie von 1 Monat bei einer empfohlenen Dosierung von 400mg einmal täglich.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

EMA – 03/03/2021

Inrebic has been shown to reduce spleen size in patients with myelofibrosis who had not been treated with JAK inhibitors before and in those who had previously been treated with ruxolitinib. Reduction in spleen size and associated symptoms is considered of major clinical relevance for patients with myelofibrosis. In terms of safety, side effects of Inrebic are considered manageable.

The European Medicines Agency therefore decided that Inrebic's benefits are greater than its risks and it can be authorised for use in the EU.

FDA – Cross Discipline Team Leader Review

Fedratinib has been granted orphan designation for the "treatment of secondary and primary myelofibrosis" (5/18/2009) and for the "treatment of polycythemia vera" (3/21/2013). The sponsor requested priority review of the application asserting that most patients are not eligible for allogeneic stem cell transplant (SCT), which is the only curative treatment for patients with MF, and that despite availability of ruxolitinib for the treatment of patients with intermediate or high-risk MF, more than half of patients on ruxolitinib require dose reductions due to myelosuppression which limits continuation of treatment. Priority review was granted for this application.

Based on review of the application it is determined that a favorable benefit/risk has been demonstrated for and that approval be granted for the indication:

"for the treatment of intermediate - or high-risk primary or secondary (postpolycythemia vera or post-essential thrombocythemia) myelofibrosis (MF)"

Beurteilung ausländischer Institute

IQWiG – Version 11.06.2021

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

GB-A – Version 15.06.2021

Fedratinib ist zugelassen für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patienten mit primärer Myelofibrose (PMF), Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose (Post-PV-MF) oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose (Post-ET-MF), die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden. Die Nutzenbewertung von Fedratinib basiert auf den zulassungsbegründenden Studien

JAKARTA (erwachsene Personen, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind) und JAKARTA 2 (erwachsene Personen, die zuvor mit Ruxolitinib behandelt wurden). Die Studie JAKARTA ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, dreiarmlige pivotale Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Fedratinib (400 mg/Tag und 500 mg/Tag) bei Personen mit Intermediärrisiko-2 oder Hochrisiko PMF, Post-ET-MF oder Post-PV-MF mit Splenomegalie, die nicht mit einem JAK-Inhibitor (Ruxolitinib) vorbehandelt waren. Die Studie JAKARTA 2 ist eine multizentrische, offene, einarmige Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Fedratinib (400 mg/Tag) bei Personen mit aktueller Diagnose einer PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit Intermediär-1-Risiko mit Symptomen, Intermediärrisiko-2 oder Hochrisikostatus, die zuvor mit Ruxolitinib behandelt wurden. Beide Studien wurden vorzeitig abgebrochen. Nach dem Auftreten von Ereignissen von Wernicke-Enzephalopathien im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms von Fedratinib, verhängte die FDA am 15.11.2013 ein Moratorium („Clinical Hold“) für Fedratinib. In Konsequenz wurden alle klinischen Entwicklungsprogramme am 18.11.2013 vom pU beendet. Gemäß Protokollamendment 4 beendeten alle Personen daraufhin dauerhaft die Fedratinib-Behandlung. Alle zuvor mit Fedratinib-behandelten Personen erhielten weltweit die Möglichkeit, für mindestens 90 Tage eine Thiamin-Supplementierung zu erhalten und wurden nach Beginn der Thiamin-Supplementierung für 90 ± 3 Tage auf ihre Sicherheit hin beobachtet. Dieser Zeitraum wurde als „Thiamin-Supplementierungszeitraum“ bezeichnet. Nach Bereitstellung zusätzlicher Sicherheits-Analysen von Seiten des pU wurde der „Clinical Hold“ am 18.08.2017 von der FDA aufgehoben.

NICE, SMC, NCPE, HAS, TLV, TGA, EuNetHTA: Zum Zeitpunkt der Verfügung lagen keine Beurteilungen vor.

Medizinischer Bedarf

Es gibt sehr begrenzte Möglichkeiten für die Behandlung der Myelofibrose. Sie kann einzig durch eine allogene Stammzelltransplantation geheilt werden, welche jedoch aufgrund hoher Risiken nur für einen kleinen Patientenkreis infrage kommt. Die Myelofibrose ist charakterisiert durch Blutbildung ausserhalb des fibrosierten Knochenmarks. Dies führt zu einer markanten Vergrösserung der Milz, zu Symptomen wie Fieber, Nachtschweiss, Gewichtsverlust und Komplikationen (Hochdruck im Pfortadersystem mit Blutungen, Übergang in eine Leukämie und andere) und schliesslich zum Tod. Eine Therapie, die die Milzgrösse, die Symptome und die Komplikationen verringert, ist wünschenswert. Bei sehr starken Beschwerden verursacht durch eine stark vergrösserte Milz kann eine Splenektomie in Erwägung gezogen werden. Dadurch wird die Lebensqualität verbessert, jedoch besteht das Risiko einer perioperativen Thrombose oder einer postoperativen Thrombozytose. Als Alternative kommt eine Milzbestrahlung infrage, welche einen kurzzeitigen Effekt hat, jedoch die Komplikationsrate bei einer anschliessenden Splenektomie erhöht. Die durchschnittliche Ansprechdauer nach Bestrahlung beträgt allerdings maximal 6 Monate. Problematisch sind Zytopenien, die im Anschluss an eine Bestrahlung auftreten können.

INREBIC stellt eine palliative Behandlungsmöglichkeit für Patienten dar, die intolerant oder resistent gegenüber einer Ruxolitinib Therapie sind. Die Behandlung kann ambulant durchgeführt werden.

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit befristet als erfüllt.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:
„Befristete Limitation bis 30.06.2023
Folgende Therapien bedürfen der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes:
Inrebic wird zur Behandlung von Splenomegalie oder krankheitsassoziierten Symptomen bei Patienten, bei denen Ruxolitinib versagt hat oder die Ruxolitinib nachweislich nicht vertragen haben
 - mit primärer Myelofibrose oder
 - mit sekundärer Myelofibrose als Komplikation von Polycythaemia vera oder Essentieller Thrombozythämie mit intermediärem oder hohem Risiko angewendet.

Nicht in Kombination mit Ruxolitinib.

Die Verschreibung von Inrebic darf nur durch einen Facharzt für Hämatologie oder Onkologie erfolgen.“

- mit folgenden Auflagen:
 - Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von (21260) INREBIC einzureichen, spätestens zum 2. Termin 2023 der EAK.
Im Rahmen dieses Gesuches werden Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit von INREBIC erneut überprüft.
 - (21260) INREBIC muss per 01. September 2021 auf dem Schweizer Markt verfügbar sein. Das BAG streicht das Arzneimittel aus der SL, wenn es in der Schweiz nicht oder nicht mehr im Handel erhältlich ist. Die Zulassungsinhaberin informiert das BAG unverzüglich, wenn das Arzneimittel nicht oder nicht mehr im Handel erhältlich ist,
- Die Monatstherapiekosten für INREBIC betragen Fr. 5439.35 bei einer Erhaltungsdosis von 400mg täglich. Im Vergleich: JAKAVI Monatstherapiekosten betragen Fr. 6464.73 bei einer Erhaltungsdosis von 2x 15mg pro Tag, berechnet mit der niedrigsten Dosierung (JAKAVI, 5mg, 56 Stück). Das BAG sieht keinen therapeutischen Quervergleich (TQV) für die befristete Aufnahme vor.
- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 01. August 2021, Preisen aus 6 Referenzländern (A, D, DK, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.09/Euro; Fr. 1.23 /GBP; Fr. 0.1459 /DKK und Fr. 0.1062/SEK. Daraus folgender Preis:

	APV (FAP)
Hartkapseln, 100mg, 120 Stück	Fr. 5182.83

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Hartkapseln, 100mg, 120 Stück	Fr. 5182.83	Fr. 5558.40

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. Juni 2023.