

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)

Vom 2. September 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. September 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 5. August 2021 (BAnz AT 11.10.2021 B1), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Fedratinib wie folgt ergänzt:**

Fedratinib

Beschluss vom: 2. September 2021

In Kraft getreten am: 2. September 2021

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 8. Februar 2021):

Inrebic wird angewendet für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. September 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Fedratinib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

- a) Erwachsene Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind, zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Fedratinib:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt

- b) Erwachsene Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Fedratinib:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind, zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
Morbidität	↑	Vorteil in Milzansprechen und Symptomansprechen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteil in schweren UE CTCAE-Grad ≥ 3, Vor- und Nachteil bei UE von besonderem Interesse
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. Juni 2021) sowie des Amendments vom 13. August 2021 sofern nicht anders indiziert.

Studie JAKARTA: RCT; Fedratinib vs. Placebo, nicht mit JAK-Inhibitor-vorbehandelte Patienten

Mortalität

Endpunkt	Fedratinib 400 mg		Placebo		Fedratinib vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben					
Sicherheitspopulation - Zusatzanalysen ^a (zum Ende von Behandlungszyklus 6)	96	7 (7,3 %)	95	12 (12,6 %)	0,58 [0,24; 1,40] 0,2188

Morbidität

	N	Patienten mit Ereignis n (%) ohne Ereignis n (%) mit imputierten Werten (Non Responder) n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%) ohne Ereignis n (%) mit imputierten Werten (Non Responder) n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Milzansprechen mittels MRT / CT (≥ 35 %) zum Ende von Behandlungszyklus 6					
<u>mit</u> erneuter Bestätigung einer Milzansprechrade ≥ 35 % 4 Wochen später					
	96	35 (36,5) 40 (41,7) 21 (21,9)	96	1 (1,0) 57 (59,4) 38 (39,6)	35,00 [4,89; 250,36] < 0,0001
<u>ohne</u> erneute Bestätigung einer Milzansprechrade ≥ 35 % 4 Wochen später					
	96	45 (46,9) 30 (31,3) 21 (21,9)	96	1 (1,0) 57 (59,4) 38 (39,6)	45,00 [6,33; 319,89] < 0,0001
	N	Patienten mit Ereignis n (%) [95%-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%) [95%-KI]	RR [95%-KI] p-Wert
Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF					
Symptomansprechrade (≥ 50 % Reduktion im TSS) am Ende von Zyklus 6 ^b					
	89	36 (40,4) [30,2; 51,4]	81	7 (8,6) [30,2; 51,4]	4,68 [2,21; 9,92] < 0,0001

	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95%-KI] p-Wert
Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF^c					
Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline					
Gesamt-symptomwert (TSS)^d	91	11,9 [8,0; 20,0] 56 (61,5)	85	n.b. 22 (25,9)	2,760 [1,678; 4,538] 0,0001
Nachtschweiß	91	4,1 [4,0; 7,6] 60 (65,9)	85	12,6 [8,0; n.b.] 30 (35,3)	2,225 [1,428; 3,468] 0,0004
Juckreiz	91	8,0 [7,9; 20,0] 44 (48,4)	85	n.b. [12,0; n.b.] 20 (23,5)	1,797 [1,058; 3,052] 0,0301
Abdominale Beschwerden	91	8,1 [8,0; 16,1] 52 (57,1)	85	n.b. [18,0; n.b.] 25 (29,4)	1,980 [1,227; 3,195] 0,0051
Völlegefühl	91	11,9 [8,0; 12,3] 53 (58,2)	85	n.b. [12,0; n.b.] 24 (28,2)	2,240 [1,377; 3,645] 0,0012
Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite	91	8,0 [4,3; 12,0] 50 (54,9)	85	24,0 [8,0; n.b.] 24 (28,2)	1,854 [1,137; 3,023] 0,0133
Muskel-/Knochen-schmerzen	91	24,0 [8,1; n.b.] 37 (40,7)	85	n.b. 21 (24,7)	1,682 [0,978; 2,893] 0,0602
Gesundheitszustand - EQ 5D-VAS^e					
Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 15 % ^f					
	91	26,4 [25,0; 26,4] 17 (18,7)	88	24,9 [24,3; n.b.] 12 (13,6)	0,866 [0,401; 1,870] 0,7148

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wurden keine Daten erhoben.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Fedratinib (400 mg)		Placebo		Fedratinib vs. Placebo
	N	Median in Tagen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Tagen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
	96	- 95 (99,0)	95	- 89 (93,7)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	96	n.b. 20 (20,8)	95	n.b. 22 (23,2)	0,84 (0,46; 1,54) 0,5698
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	96	115,0 [60,00; n.b.] 52 (54,2)	95	n.b. [168,00; n.b.] 35 (36,8)	1,67 [1,09; 2,57] 0,0178
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	96	n.b. 13 (13,5)	95	n.b. 8 (8,4)	1,41 [0,58; 3,42] 0,4511
Schwere UE mit Inzidenz ≥ 5 % nach Systemorganklasse und Preferred Term in einer der beiden Behandlungsgruppen bis Zyklus 6 in der Studie JAKARTA; Sicherheitspopulation					
SOC					
PT					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort	96	n.b. 5 (5,2)	95	n.b. 4 (4,2)	1,17 [0,31; 4,35] 0,8166
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	96	n.b. 33 (34,4)	95	n.b. 14 (14,7)	2,45 [1,31; 4,58] 0,0037
Anämie	96	n.b. 29 (30,2)	95	n.b. 7 (7,4)	4,30 [1,88; 9,82] 0,0002
Thrombozyto- penie	96	n.b. 5 (5,2)	95	n.b. 6 (6,3)	0,68 [0,20; 2,27] 0,5272
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	96	n.b. 8 (8,3)	95	n.b. 5 (5,3)	1,51 [0,49; 4,61] 0,4699

Diarrhoe	96	n.b. 5 (5,2)	95	n.b. 0 (0,0)	2,69E7 [0,00; n. b.] 0,0338
Herz- erkrankungen	96	n.b. 9 (9,4)	95	n.b. 6 (6,3)	1,40 [0,50; 3,92] 0,5256
Herzinsuffizienz	96	n.b. 6 (6,3)	95	n.b. 2 (2,1)	2,76 [0,56; 13,71] 0,1945
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	96	n.b. 1 (1,0)	95	n.b. 6 (6,3)	0,14 [0,02; 1,20] 0,0369
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	96	n.b. 4 (4,2)	95	n.b. 5 (5,3)	0,75 [0,20; 2,81] 0,6722
Untersuchungen	96	n.b. 7 (7,3)	95	n.b. 1 (1,1)	6,76 [0,83; 54,98] 0,0384
SUE mit Inzidenz ≥ 5 % nach Systemorganklasse und Preferred Term in einer der beiden Behandlungsgruppen bis Zyklus 6 in der Studie JAKARTA; Sicherheitspopulation					
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	96	n.b. 3 (3,1)	95	n.b. 5 (5,3)	0,52 [0,12; 2,17] 0,3586
Herz- erkrankungen	96	n.b. 9 (9,4)	95	n.b. 5 (5,3)	1,62 [0,54; 4,84] 0,3828
Herzinsuffizienz	96	n.b. 5 (5,2)	95	n.b. 3 (3,2)	1,54 [0,37; 6,45] 0,5521
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	96	n.b. 3 (3,1)	95	n.b. 5 (5,3)	0,54 [0,13; 2,25] 0,3876
UE von besonderem Interesse bis Zyklus 6 in der Studie JAKARTA; Sicherheitspopulation					
	N	Median in Tagen / Personen mit Ereignis	N	Median in Tagen / Personen mit Ereignis	HR [95 %-KI] p-Wert
Zeit bis zum Auftreten der ersten potentiellen Wernicke-Enzephalopathie					
Insgesamt	96	n.b./10 (10,4)	95	4 (4,2)	2,39 [0,75; 7,63] 0,1288
Schwerwiegend		n.b./0 (0,0)		0 (0,0)	n. b.
Schwer (CTCAE- Grad ≥ 3)		n.b./1 (1,0)		0 (0,0)	2,93E7 [0,00; n. b.] 0,3198
Zeit bis zum Auftreten der ersten Blutung (SMQ Blutungen, enge Definition)					
Insgesamt	96	n.b./0	95	n.b./0	n. b.
Zeit bis zum Auftreten der ersten Blutung (SMQ Blutungen, breite Definition)					
Insgesamt	96	n.b./1 (1,0)	95	n.b./0 (0)	2,9E7 [0,00; n. b.] 0,3224
Schwerwiegend		n.b./0 (0,0)		n.b./0 (0)	

Schwer (CTCAE-Grad ≥ 3)		n.b./1 (1,0)		n.b./0 (0)	n. b. 2,9E7 [0,00; n. b.] 0,3224
Zeit bis zum Auftreten der ersten Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie					
Insgesamt	96	n.b./21 (21,9)	95	n.b./18 (18,9)	1,11 [0,59; 2,08]
Schwerwiegend		n.b./9 (9,4)		n.b./8 (8,4)	0,7519
Schwer (CTCAE-Grad ≥ 3)		n.b./8 (8,3)		n.b./8 (8,4)	1,00 [0,38; 2,59] 0,9948 0,90 [0,34; 2,39] 0,8290
Zeit bis zum Auftreten der ersten Anämie					
Insgesamt (CTCAE-Grad 3 o. 4)	96	n.b./30 (31,2) n.b./2 (2,1)	95	n.b./7 (7,4) n.b./1 (1,1)	4,48 [1,97; 10,21] < 0,0001 1,97 [0,18; 21,74] 0,5720
Schwerwiegend					
Zeit bis zum Auftreten der ersten Thrombozytopenie, CTCAE-Grad 3 oder 4					
Insgesamt (CTCAE-Grad 3 o. 4)	96	n.b./1 (1,0) n.b./0 (0,0)	95	n.b./3 (3,2) n.b./3 (3,2)	0,31 [0,03; 2,98] 0,2831 0,00 [0,00; n. b.] 0,0679
Schwerwiegend					
Zeit bis zum Auftreten der ersten Erhöhung von ALT, AST oder Bilirubin im Blut					
Insgesamt (CTCAE-Grad 3 o. 4)	96	n.b./1 (1,0) n.b./0 (0,0)	95	n.b./3 (3,2) n.b./3 (3,2)	0,31 [0,03; 2,98] 0,2831 0,00 [0,00; n. b.] 0,0679
Schwerwiegend					
Zeit bis zum Auftreten der ersten Hyperamylasämie oder Hyperlipasämie, CTCAE-Grad 3 oder 4					
Insgesamt (Grad 3 oder 4)	96	n.b./3 (3,1) n.b./1 (1,0)	95	n.b./1 (1,1) n.b./0 (0,0)	2,96 [0,31; 28,44] 0,3243 2,93E7 [0,00; n. b.] 0,3198
Schwerwiegend					
Zeit bis zum Auftreten der ersten sekundären Malignität					
Insgesamt	96	n.b. / 0 (0)	95	n.b./ 5 (5,3)	0,00 [0,00; n. b.] 0,0154
Schwerwiegend		n.b. / 0 (0)		n.b./ 3 (3,2)	0,00 [0,00; n. b.] 0,0611
Schwer (CTCAE-Grad ≥ 3)		n.b. / 0 (0)		n.b./ 3 (3,2)	0,00 [0,00; n. b.] 0,0514
<p>^a Aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs und dem damit verbundenen kurzen Follow-up wurden gemäß Angaben des pU keine a priori definierten Analysen durchgeführt.</p> <p>^b Symptomanalysepopulation</p> <p>^c Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population anhand der für die Auswertung des modifizierten MFSAF geeigneten Population (Modified MFSAF HRQoL-evaluable Population), definiert als alle Patienten der ITT-Population, für die ein Baseline-Wert vorlag (mindestens 5 der 7 Tageswerte in einer Woche).</p> <p>^d Der TSS ist definiert als der Durchschnittswert des täglichen Gesamtscores der sechs Items des MFSAF, wenn mindestens 5 der 7 Tageswerte in einer Woche zur Verfügung standen: Nachtschweiß, Juckreiz, abdominale</p>					

Beschwerden, frühzeitige Sättigung, Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite und Knochen- oder Muskelschmerzen.

^e Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population anhand der für die Auswertung der EQ-5D-VAS geeigneten Population (EQ-5D-VAS HRQoL-evaluable Population), definiert als alle Personen der ITT-Population, für die ein Baseline-Wert vorlag.

^f Werte zwischen 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) und 100 (denkbar bester Gesundheitszustand).

Verwendete Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MFSAF = Myelofibrosis Symptom Assessment Form; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = Preferred Term; RR = Relatives Risiko; SOC = Systemorganklasse; TSS = Gesamtsymptomscore vs. = versus

- b) Erwachsene Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	nicht bewertbar
Morbidität	n.b.	nicht bewertbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	nicht bewertbar
Nebenwirkungen	n.b.	nicht bewertbar
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

JAKARTA2: einarmige Phase II-Studie, Patienten nach Behandlung mit Ruxolitinib

Mortalität

Endpunkt	Fedratinib	
	N	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]
Gesamtüberleben		
Sicherheitspopulation	97	4 (4,1 %) [1,12; 10,2]

Morbidität

	N	Fedratinib
Milzansprechen mittels MRT / CT ($\geq 35\%$) zum Ende von Behandlungszyklus 6		
Milzansprechen ($\geq 35\%$) gemäß MRT/CT zum Ende von Behandlungszyklus 6 (inkl. Personen mit nicht-zulassungskonformer Dosiserhöhung)		
<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> [95 %-KI]	97	30 (30,9) [21,9, 41,1]
Milzansprechen ($\geq 35\%$) gemäß MRT/CT zum Ende von Behandlungszyklus 6 (Imputation: NRI von Personen mit nicht-zulassungskonformer Dosiserhöhung)		
<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> [95 %-KI]	97	20 (20,6) [13,1; 30,0]
<i>ohne Ereignis n (%)</i> <i>mit imputierten Werten</i> <i>(Non Responder) n (%)</i>		10 (10,3) 67 (69,1)
	N	<i>Patienten mit Ereignis n (%) [95%-KI]</i>
Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF^a		
Symptomansprechen ($\geq 50\%$ Reduktion im TSS) mittels modifiziertem MFSAF zum Ende von Behandlungszyklus 6		
MFSAF- Analysepopulation	89	24 (26,7) [17,9; 37]
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF^a		
Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline		
Gesamt- symptomwert (TSS)^b	89	23,7 [8,4; n.b.] 40 (44,4)
Nachtschweiß	89	4,3 [4,0; 8,0] 55 (61,1)
Juckreiz	89	8,0 [7,7; n.b.] 33 (36,7)
Abdominale Beschwerden	89	15,9 [8,1; 23,9] 45 (50,0)

Völlegefühl	89	9,6 [8,0; 16,0] 49 (54,4)
Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite	89	7,7 [4,1; 8,0] 54 (60,0)
Muskel-/ Knochen-schmerzen	89	16,0 [8,1; n.b.] 39 (43,3)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen		
Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands um ≥ 10 Punkte		
Erschöpfung	93	4,4 [4,1; 7,6] 70 (75,3)
Übelkeit und Erbrechen	93	48,1 [48,1; n. b.] 27 (29,0)
Schmerz	93	8,1 [4,4; 11,7] 54 (58,1)
Dyspnoe	93	12,0 [5,4; 24,1] 48 (51,6)
Schlaflosigkeit	93	8,1 [4,7; 18,3] 49 (52,7)
Appetitverlust	93	5,4 [4,3; 12,1] 53 (57,0)
Obstipation	93	n. b. [27,1; n. b.] 25 (26,9)
Diarrhoe	93	n. b. 24 (25,8)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen		
Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands um ≥ 10 Punkte		
Globaler Gesundheitsstatus	93	8,1 [4,4; 48,1] 48 (51,6)
Körperliche Funktion	93	12,0 [5,4; 23,9] 48 (51,6)
Rollenfunktion	93	8,1 [4,3; 12,0]

		55 (59,1)
Emotionale Funktion	93	12,6 [8,0; n. b.] 44 (47,3)
Kognitive Funktion	93	16,0 [8,1; n. b.] 42 (45,2)
Soziale Funktion	93	16,1 [8,1; 36,1] 45 (48,4)

Nebenwirkungen

Endpunkt	Fedratinib	
	N	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]
Unerwünschte Ereignisse gesamt		
	97	95 (97,9) [92,7; 99,7]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)		
	97	26 (26,8) [18,3; 36,8]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)		
	97	59 (60,8) [50,4; 70,6]
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen		
	97	13 (13,4) [7,3; 21,8]
SUE mit Inzidenz ≥ 5 % nach Systemorganklasse und Preferred Term; Sicherheitspopulation		
SOC		
PT		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	97	5 (5,2) [1,7; 11,6]
Herzerkrankungen	97	5 (5,2) [1,7; 11,6]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	97	6 (6,2) [2,3; 13,0]
Schwere UE mit Inzidenz ≥ 5 % nach Systemorganklasse und Preferred Term in einer der beiden Behandlungsgruppen, Sicherheitspopulation		
SOC		
PT		

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	97	5	(5,2) [1,7; 11,6]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	97	40	(41,2) [31,3; 51,7]
Anämie	97	31	(32,0) [22,9; 42,2]
Thrombozytopenie	97	19	(19,6) [12,2; 28,9]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	97	10	(10,3) [5,1; 18,1]
Herzerkrankungen	97	6	(6,2) [2,3; 13,0]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	97	8	(8,2) [3,6; 15,6]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	97	8	(8,2) [3,6; 15,6]
Untersuchungen	97	16	(16,5) [9,7; 25,4]
UE von besonderem Interesse			
SOC			
Potentielle Wernicke-Enzephalopathie			
Insgesamt	97	13	13,4 [7,3; 21,8]
Schwerwiegend		0	0,0 [0,0; 3,7]
Schwer (CTCAE-Grad ≥ 3)		1	1,0 [0,0; 5,6]
SMQ „Blutungen“ (enge Definition)			
Insgesamt	97	22	22,7 [14,8; 32,3]
Schwerwiegend		4	4,1 [1,1; 10,2]
Schwer (CTCAE-Grad ≥ 3)		5	5,2 [1,7; 11,6]
SMQ „Blutungen“ (breite Definition)			
Insgesamt	97	22	22,7 [14,8; 32,3]
Schwerwiegend		4	4,1 [1,1; 10,2]
Schwer (CTCAE-Grad ≥ 3)		5	5,2 [1,7; 11,6]
Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie			
Insgesamt	97	11	11,3 [5,8; 19,4]
Schwerwiegend		2	2,1 [0,3; 7,3]
Schwer (CTCAE-Grad ≥ 3)		3	3,1 [0,6; 8,8]
Anämie, CTCAE-Grad 3 oder 4			
Insgesamt	97	31	32,0 [22,9; 42,2]
Schwerwiegend		1	1,0 [0,0; 5,6]
Thrombozytopenie, CTCAE-Grad 3 oder 4			
Insgesamt	97	21	21,6 [13,9; 31,2]

Schwerwiegend		2	2,1 [0,3; 7,3]
ALT, AST oder Bilirubin im Blut erhöht, CTCAE-Grad 3 oder 4			
Insgesamt	97	5	5,2 [1,7; 11,6]
Schwerwiegend		0	0,0 [0,0; 3,7]
Hyperamylasämie oder Hyperlipasämie, CTCAE-Grad 3 oder 4			
Insgesamt	97	7	7,2 [3,0; 14,3]
Schwerwiegend		0	0,0 [0,0; 3,7]
Sekundäre Malignome			
Insgesamt	97	3	3,1 [0,6; 8,8]
Schwerwiegend		2	2,1 [0,3; 7,3]
Schwer (CTCAE-Grad ≥ 3)		3	3,1 [0,6; 8,8]
Überdosierung mit der Prüfmedikation			
Insgesamt	97	1	1,0 [0,0; 5,6]
Schwerwiegend		0	0,0 [0,0; 3,7]
Schwer (CTCAE-Grad ≥ 3)		0	0,0 [0,0; 3,7]
<p>^a Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population anhand der für die Auswertung des modifizierten MFSAF geeigneten Population (Modified MFSAF HRQoL-evaluable Population), definiert als alle Patienten der ITT-Population, für die ein Baseline-Wert vorlag (mindestens 5 der 7 Tageswerte in einer Woche).</p> <p>^b Der TSS ist definiert als der Durchschnittswert des täglichen Gesamtscores der sechs Items des MFSAF, wenn mindestens 5 der 7 Tageswerte in einer Woche zur Verfügung standen: Nachtschweiß, Juckreiz, abdominale Beschwerden, frühzeitige Sättigung, Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite und Knochen- oder Muskelschmerzen.</p> <p>Verwendete Abkürzungen:</p> <p>CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); KI = Konfidenzintervall; MFSAF = Myelofibrosis Symptom Assessment Form; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = Preferred Term; SOC = Systemorganklasse; TSS = Gesamtsymptomscore; vs. = versus</p>			

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind, zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome
ca. 740 – 3590 Patienten
- b) Erwachsene Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome
ca. 630 – 1690 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Inrebic (Wirkstoff: Fedratinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. Juli 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/inrebic-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Fedratinib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Myelofibrose erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Vor dem Hintergrund des Risikos eines Auftretens von (Wernicke-)Enzephalopathien sollte der Thiaminspiegel der Patienten vor Beginn sowie in regelmäßigen Abständen während der Behandlung (z. B. monatlich während der ersten 3 Monate und danach alle 3 Monate) und wie klinisch angezeigt beurteilt werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a) Erwachsene Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind, zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome

und

b) Erwachsene Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fedratinib	65.005,77 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	156,10 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2021)

II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. September 2021 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist nach Maßgabe der folgenden Regelung befristet:**

Die jeweils zu der Patientengruppe b) „Erwachsene Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die mit Ruxolitinib behandelt wurden“ getroffenen Feststellungen in den Nummern 1, 2, 3 und 4 sind bis zum 1. März 2025 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken