

Tragende Gründe

**zum 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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Fedratinib (Inrebic) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Befristung und Geltungsdauer des Beschlusses.....	11
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	12
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	13
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	14
2.4	Therapiekosten	14
3.	Bürokratiekostenermittlung	16
4.	Verfahrensablauf.....	16

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit

neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Fedratinib ist der 15. März 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 12. März 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Fedratinib zur Behandlung der Myelofibrose ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juni 2021 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G12-10) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Fedratinib nicht abgestellt.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Fedratinib (Inrebic) gemäß Fachinformation

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 02.09.2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Fedratinib wie folgt bewertet:

- 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

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

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung Ergebnisse der multizentrischen, weltweit durchgeführten, randomisiertem, doppelblinden, dreiarmigen Phase-III-Studie JAKARTA vorgelegt.

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit einer primären Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentiellen Thrombozythämie-Myelofibrose gemäß den Kriterien der WHO von 2008 und der IWG-MRT, die zuvor keinen JAK2-Inhibitor erhalten hatten. Gemäß Einschlusskriterien wurden zudem nur Patienten eingeschlossen, welche gemäß IWG-MRT-Kriterien eine als Hochrisiko oder Intermediärrisiko-2 eingestufte Myelofibrose aufwiesen zum Screening.

Die Patienten wurden 1:1:1 auf die drei Behandlungsarme Fedratinib 400 mg/Tag (N = 96 Patienten), Fedratinib 500 mg am Tag (N = 97 Patienten) sowie Placebo (N = 95) randomisiert. Der Behandlungsarm 500 mg/Tag ist aufgrund der nicht zur Fachinformation konformen Dosierung nicht für die Nutzenbewertung relevant.

Die Patienten sollten gemäß Protokoll in allen Behandlungsarmen für mindestens sechs Behandlungszyklen zu je 28 Tagen behandelt werden. Patienten aus dem Placebo-Arm konnten nach Abschluss der sechs Zyklen oder bei Krankheitsprogression vor Abschluss dieser in einen der beiden Fedratinib-Arme rerandomisiert werden. Insgesamt wurden 71 Patienten aus dem Placebo-Arm rerandomisiert, 35 Patienten wurden dabei dem 400 mg/Tag-Arm zugeordnet. Bei Patienten in den Fedratinib-Armen erfolgte im Falle der Progression ein Absetzen der Therapie.

Aufgrund des Auftretens von Wernicke-Enzephalopathien wurde durch die FDA im November 2013 ein *Clinical Hold* ausgesprochen und für alle in die Studie JAKARTA eingeschlossenen

Patienten die Fedratinib-Behandlung abgebrochen. Zu diesem Zeitpunkt hatten alle Patienten, die ersten sechs Behandlungszyklen beendet oder die Behandlung bereits dauerhaft (in den meisten Fällen aufgrund von unerwünschten Ereignissen) beendet. Allen Patienten wurde nachfolgend eine Thiamin-Supplementierung angeboten. Patienten konnten zudem nach einer der letzten Fedratinib-Gabe folgenden zweiwöchigen Auswaschphase eine Alternativtherapie erhalten. Auch im Fall einer Alternativtherapie oder Teilnahme an einer anderen klinischen Studie sollte die Thiamin-Supplementierung und die Nachuntersuchungen fortgeführt werden. Mit dem Abschluss der Nachbeobachtungsvisiten und dem Abklingen oder der Stabilisierung aller schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse wurde die Studienteilnahme ohne weitere Beobachtung beendet. Die letzte Fedratinib-Gabe erfolgte am 2. Dezember 2013 und die letzte Studienvisite eines Patienten am 25. Juni 2014.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Ergebnisse des Datenschnittes vom 01.05.2013 im Dossier dargestellt. An diesem Tag wurden alle Studienteilnehmer entblindet.

Zu diesem Zeitpunkt betrug die mediane Beobachtungsdauer im 400 mg/Tag Fedratinib-Arm im Median 62 Wochen und im Placebo-Arm 24,0 Wochen.

Mortalität

Der Endpunkt Gesamtüberleben war in der Studie JAKARTA operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod oder Zensurierung.

Bedingt durch den vorzeitigen Studienabbruch konnten die Studienteilnehmer nicht bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache nachverfolgt werden. Des Weiteren konnten die a priori geplanten Analysen zu dem Endpunkt nicht durchgeführt werden. Für das Gesamtüberleben liegen somit aufgrund des *Clinical Hold* und dem damit verbundenen Studienabbruch ausschließlich post hoc definierte Analysen bis zum Ende von Behandlungszyklus 6 vor.

Insgesamt sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben wenig aussagekräftig. Statistisch zeigt sich kein Unterschied.

Morbidität

Milzansprechen mittels MRT/CT; Symptomansprechen mittels modifizierten MSAF

In der Studie JAKARTA stellte das Milzansprechen den primären Endpunkt dar. Dieses war definiert als Anteil der Patienten mit einer Milzvolumenreduktion um $\geq 35\%$ gemessen mittels MRT oder CT am Ende von Zyklus 6. 4 Wochen später erfolgte eine erneute Messung mittels MRT/CT zur Bestätigung der Milzansprechrate $\geq 35\%$. Vonseiten der klinischen Experten wurde im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens darauf verwiesen, dass in der klinischen Praxis das Milzansprechen vornehmlich durch Palpation ermittelt wird.

Der zur Abfrage des Symptomansprechens verwendete modifizierte MSAF (Mylofibrosis Symptom Assessment Form) umfasst sechs Items zu den krankheitsspezifischen Symptomen „Nachtschweiß“, „Juckreiz (Pruritus)“, „abdominale Beschwerden“, „Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite“, „Völlegefühl sowie Knochen- oder Muskelschmerzen“. Operationalisiert war der Endpunkt als eine Reduktion $\geq 50\%$ des Gesamtsymptomwertes (TSS). Der MSAF wurde bereits im Nutzenbewertungsverfahren zu Ruxolitinib (Beschluss vom 6. November 2014) als valides Instrument zur Erhebung der Symptome im vorliegenden Anwendungsgebiet eingestuft.

Eine lang anhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome und Verbesserung der Lebensqualität wird als patientenrelevant erachtet.

Sowohl in den Analysen des Milzansprechens ohne erneuter Bestätigung nach 4 Wochen als auch unter Berücksichtigung einer erneuten Bestätigung nach 4 Wochen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Patienten im Fedratinib-Arm.

Gleichzeitig lag ein statistisch signifikanter Vorteil für die mit Fedratinib behandelten Patienten im Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF sowohl in der Symptomansprechrate operationalisiert als $\geq 50\%$ Reduktion im TSS am Ende von Zyklus 6 als auch in den Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline vor. Die Responderanalysen zeigen diesen Vorteil unter Fedratinib sowohl in Bezug auf den Gesamtsymptomwert TSS als auch in allen Einzelkomponenten außer „Muskel-/Knochenschmerzen“.

Der Vorteil im Milzansprechen verbunden mit einem Vorteil im Symptomansprechen wird als deutliche, klinisch relevante Verbesserung gewertet.

Symptomlast gemäß MPN-SAF

Der pharmazeutische Unternehmer hat zudem die Symptomlast anhand des MPN-SAF erhoben. Diesbezüglich wurden Analysen über die mittlere Änderung zu Ende des Behandlungszyklus 6 gegenüber Baseline dargestellt. Dabei lag die Rücklaufquote für alle Items unter 70 %. Weiterhin bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der Validität. Die Daten werden somit nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

EQ 5D-VAS

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie JAKARTA anhand der visuellen Analogskala des EuroQoL-5-Dimensions (EQ 5D) erhoben. Höhere Werte stellen dabei einen besseren Gesundheitszustand dar. Mit Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen unter Verwendung einer Verbesserung vom ≥ 15 mm (15 %) mit dem Stellungnahmeverfahren nachgereicht.

In diesen lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen vor. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Rücklaufquote im Vergleichsarm unter 70 % lag und somit mit Unsicherheiten behaftet ist. Aufgrund der nachgereichten Ereigniszeitanalyse sowie den Zensierungsgründen und -häufigkeiten wird die Responderanalyse in diesem Fall als eine geeignete Analyse herangezogen, allerdings mit hohem Verzerrungspotential.

Brief Fatigue Inventory

Die in die Studie JAKARTA eingeschlossenen Patienten wurden zudem anhand des Brief Fatigue Inventory Fragebogens hinsichtlich der Intensität und Auswirkungen der Fatigue befragt. Es wurden Analysen über die mittlere Änderung zu Ende des Behandlungszyklus 6 gegenüber Baseline dargestellt. Dabei lag die Rücklaufquote für alle Items unter 70 %. Die Daten werden somit nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Insgesamt lässt sich somit basierend auf dem Vorteil in der Milzvolumenreduktion verbunden mit einem einhergehenden Vorteil hinsichtlich des Symptomansprechens in der Kategorie Morbidität ein klinisch relevanter Vorteil feststellen.

Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität in der Studie JAKARTA erhoben.

Nebenwirkungen

Dargelegt wurden Analysen der Sicherheitspopulation, in welchen die unerwünschten Ereignisse bis 30 Tage nach Beendigung des Zyklus 6 erhoben wurden. Patienten nach *Cross-over* wurden dabei nicht berücksichtigt.

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Die Ergebnisse werden ausschließlich ergänzend dargestellt. Bei nahezu allen in die Studie eingeschlossenen Patienten trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zwischen den beiden Behandlungsarmen vor.

Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3

Unter einer Behandlung mit Fedratinib traten statistisch signifikant häufiger schwere Nebenwirkungen auf als unter Placebo.

Therapieabbruch aufgrund von UE

In Bezug auf durch UE bedingte Therapieabbrüche lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Es lag ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Fedratinib im Endpunkt „Zeit bis zum Auftreten der ersten Anämie (CTCAE Grad 3/4)“ sowie ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Fedratinib im Endpunkt „Zeit bis zum Auftreten der ersten sekundären Malignität“ vor.

Insgesamt liegt somit in der Kategorie Nebenwirkungen ein Nachteil bedingt durch das häufigere Auftreten schwerer UE CTCAE-Grad ≥ 3 zuungunsten von Fedratinib vor.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung von Fedratinib 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, liegen aus der Studie JAKARTA Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität und zu unerwünschten Ereignissen vor. Die Studie wurde aufgrund des Auftretens von Wernicke-Enzephalopathien vorzeitig abgebrochen.

Für das Gesamtüberleben liegen aufgrund des *Clinical Hold* und dem damit verbundenen Studienabbruch ausschließlich post hoc definierte Analysen zum Gesamtüberleben bis zum Ende von Behandlungszyklus 6 mit kurzer Beobachtungszeit vor. Insgesamt sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben wenig aussagekräftig. Statistisch zeigt sich kein Unterschied.

Ein statistisch signifikanter Vorteil lässt sich für die Endpunkte Milzansprechen sowie Symptomlast erhoben mittels modifiziertem MFSAF feststellen. Der Vorteil im Milzansprechen wird verbunden mit einem Vorteil im Symptomsprechen als deutliche, klinisch relevante Verbesserung gewertet.

In der Kategorie Nebenwirkungen lässt sich insgesamt ein Nachteil feststellen.

In der Gesamtbewertung des Zusatznutzens wird berücksichtigt, dass die vorliegende Studie JAKARTA mit deutlichen Unsicherheiten und Limitationen behaftet ist. Eine relevante Unsicherheit besteht insbesondere dahingehend, dass die Studie aufgrund von Wernicke Enzephalopathien vorzeitig abgebrochen werden musste. Dies führt insgesamt zu einer verkürzten Beobachtungszeit. Aussagekräftige Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs nicht vor.

Eine weitere Unsicherheit zu der von 2012 bis 2014 durchgeführten Studie ist dadurch bedingt, dass der in der Studie eingesetzte Komparator gemäß den Aussagen klinischer Experten nicht den aktuellen deutschen Versorgungsstandard abbildet.

Das Ausmaß der beschriebenen Limitationen und Unsicherheiten der vorliegenden Studienergebnisse wird in der Gesamtbetrachtung als derart bedeutsam eingeschätzt, dass es trotz des bedeutsamen Vorteils in der Morbidität eine Quantifizierung des Zusatznutzens insgesamt nicht erlaubt.

In der Gesamtschau wird für Fedratinib zur 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, ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Der Nutzenbewertung liegen Daten der randomisierten, doppelblinden Studie JAKARTA vor.

Es fehlen Daten zur Lebensqualität. Hinsichtlich der patientenberichteten Endpunkte waren hohe Zensierungsanteile zu verzeichnen. Weitere Limitationen bestehen dahingehend, dass im Placebo-Arm ein höherer Anteil an Patienten eine Hochrisiko-Myelofibrose sowie einen schlechteren Allgemeinzustand aufwies. Zudem war für die Patienten im Placebo-Arm die mediane Zeit seit Diagnose-Stellung deutlich länger als für die Patienten im Fedratinib-Arm.

In der Gesamtschau resultiert bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

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

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

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legte für diese Patientenpopulation Daten der multizentrischen, offenen, einarmigen, Phase-II-Studie JAKARTA-2 vor. In die Studie JAKARTA-2 wurden Patienten eingeschlossen, die eine Diagnose einer primären Myelofibrose, einer Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder einer Post-Essentiellen Thrombozythämie-Myelofibrose aufwiesen gemäß den Kriterien der WHO 2008 und der IWG-MRT. Es wurden Patienten eingeschlossen, deren Myelofibrose gemäß Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) in Intermediärrisiko-1 mit Symptomen oder Intermediärrisiko-2 oder Hochrisiko eingestuft wurde. Die Patienten mussten eine vorherige Therapie mit Ruxolitinib erhalten haben, die über mindestens 14 Tage gegeben wurde (außer es lag eine

Unverträglichkeit oder Allergie gegenüber Ruxolitinib vor) und gemäß Einschätzung des Prüfpersonals resistent oder intolerant gegenüber Ruxolitinib sein. Gemäß Fachinformation von Ruxolitinib sollte eine Behandlung jedoch bei Nicht-Ansprechen nach sechs Monaten beendet werden.

In die Studie wurden 97 Patienten eingeschlossen. Gemäß Studienprotokoll sollte eine Dosierung von 400 mg Fedratinib erfolgen. Die Fedratinib-Gabe war für mindestens 6 Zyklen zu je 28 Tagen vorgesehen. Im Falle eines unzureichenden Ansprechens konnte eine Dosiserhöhung auf bis zu 600 mg vorgenommen werden. Bei 33 der 97 Patienten wurde eine solche Dosiserhöhung, welche nicht konform zu den Vorgaben der Fachinformation ist, vorgenommen.

Wie auch auf die Studie JAKARTA zutreffend, wurde aufgrund des von der FDA nach Auftreten von Wernicke-Enzephalopathien ausgesprochenen *Clinical Hold*, die Fedratinib-Gabe für alle Patienten im Dezember 2013 abgebrochen und den Patienten eine Thiamin-Supplementierung angeboten. Ab Beginn der Thiamin-Supplementierung wurden die Patienten noch 90 ± 3 Tage hinsichtlich der Sicherheit beobachtet. Die letzte Studienvisite eines Patienten fand am 7. Mai 2014 statt. Zu diesem Datum wurde der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Datenschnitt durchgeführt.

Mortalität

Der Endpunkt Gesamtüberleben war in der Studie JAKARTA-2 allein als exploratorischer Endpunkt definiert und operationalisiert als Zeit von der ersten Dosis bis zum Tod oder Zensurierung.

Bedingt durch den vorzeitigen Studienabbruch konnten die Studienteilnehmer nicht bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache nachverfolgt werden. Des Weiteren konnten die a priori geplanten Analysen zu dem Endpunkt nicht durchgeführt werden. Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung Zusatzanalysen vorgelegt.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns sowie der durch den frühzeitigen Studienabbruch bedingten Unsicherheiten in der Auswertung können anhand der Ergebnisse der Studie JAKARTA-2 keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens in der Kategorie Mortalität abgeleitet werden.

Morbidität

Milzansprechen mittels MRT/CT; Symptomansprechen mittels modifizierten MSAF

In der Studie JAKARTA-2 stellte das Milzansprechen den primären Endpunkt dar. Dieses war definiert als Anteil der Patienten mit einer Milzvolumenreduktion um ≥ 35 % gemessen mittels MRT oder CT.

Der zur Abfrage des Symptomansprechens verwendete modifizierte MSAF (Mylofibrosis Symptom Assessment Form) umfasst sechs Items zu den krankheitsspezifischen Symptomen „Nachtschweiß“, „Juckreiz (Pruritus)“, „abdominale Beschwerden“, „Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite“, „Völlegefühl sowie Knochen- oder Muskelschmerzen“. Operationalisiert war der Endpunkt als eine Reduktion ≥ 50 % des Gesamtsymptomwertes (TSS).

Eine lang anhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome und Verbesserung der Lebensqualität wird als patientenrelevant erachtet.

Zu berücksichtigen ist der hohe Anteil an Patienten mit einer nicht-zulassungskonformen Dosierung.

EORTC QLQ-C30

In der Studie JAKARTA-2 wurde zudem die Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 Symptomskalen („Erschöpfung“, „Übelkeit und Erbrechen“, „Schmerz“, „Dyspnoe“, „Schlaflosigkeit“, „Appetitverlust“, „Obstipation“, „Diarrhoe“) erhoben. Höhere Werte bedeuten hierbei eine schwere Symptomatik. Operationalisiert wurde der Endpunkt als Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte.

Symptomlast gemäß MPN-SAF

Der pharmazeutische Unternehmer hat zudem die Symptomlast anhand des MPN-SAF erhoben. Diesbezüglich wurden Analysen über die mittlere Änderung zu Ende des Behandlungszyklus 6 gegenüber Baseline dargestellt. Dabei lag die Rücklaufquote für alle Items unter 70 %. Weiterhin bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der Validität. Die Daten werden somit nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Brief Fatigue Inventory

Die in die Studie JAKARTA-2 eingeschlossenen Patienten wurden zudem anhand des Brief Fatigue Inventory Fragebogens hinsichtlich der Intensität und Auswirkungen der Fatigue befragt. Es wurden Analysen über die mittlere Änderung zu Ende des Behandlungszyklus 6 gegenüber Baseline dargestellt. Dabei lag die Rücklaufquote für alle Items unter 70 %. Die Daten werden somit nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns können anhand der Ergebnisse der Studie JAKARTA-2 keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität abgeleitet werden.

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen

Die Lebensqualität wurde in der Studie JAKARTA-2 mittels EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen erhoben. Diese umfassen die Skalen „Globaler Gesundheitsstatus“, „Körperliche Funktion“, „Rollenfunktion“, „Emotionale Funktion“, „Kognitive Funktion“ sowie „Soziale Funktion“. Operationalisiert wurde der Endpunkt als Zeit bis zu einer Verbesserung um ≥ 10 Punkte, wobei höhere Werte dabei eine bessere Lebensqualität darstellen.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns können anhand der Ergebnisse der Studie JAKARTA-2 keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens in der Kategorie Lebensqualität abgeleitet werden.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Bei fast allen Patienten ist ein unerwünschtes Ereignis (UE) aufgetreten. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Bei 26,8 % der Patienten trat mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) auf.

Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) erlitten 60,8 % der Patienten.

Therapieabbruch aufgrund von UE

13,4 % der Patienten brachen die Therapie bedingt durch ein UE ab.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Die häufigsten UE von besonderem Interesse waren „Potentielle Wernicke Enzephalopathie“, „SMQ Blutungen (enge Definition)“, „SMQ Blutungen (breite Definition)“, „Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie“, „Anämie, CTCAE-Grad 3 oder 4“ sowie „Thrombozytopenie“.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns können anhand der Ergebnisse der Studie JAKARTA-2 keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens in der Kategorie Nebenwirkungen abgeleitet werden.

Gesamtbewertung / Fazit

Der Bewertung des Zusatznutzens von Fedratinib zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, liegt die einarmige Studie JAKARTA-2 zugrunde.

Es liegen Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse vor.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung nicht möglich.

Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

In der Gesamtschau wird für Fedratinib zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Der Nutzenbewertung liegen die Daten der einarmigen Studie JAKARTA-2 zugrunde.

Die Aussagesicherheit wird mit einem Anhaltspunkt bewertet, weil nur eine einarmige Studie vorliegt und eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist.

Zudem wurde die Studie JAKARTA-2 frühzeitig abgebrochen. Dies führte zu insgesamt kurzen Beobachtungszeiten. Zudem liegen aufgrund dessen ausschließlich post hoc definierte Analysen zum Gesamtüberleben vor.

In der Gesamtschau resultiert daraus bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

2.1.3 Befristung und Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer der im Beschluss getroffenen Feststellungen zur Patientenpopulation b) „Erwachsene Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die mit Ruxolitinib behandelt wurden“ findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines

Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt:

Der vorliegenden Nutzenbewertung in der Patientenpopulation b) liegen die Ergebnisse der einarmigen Studie JAKARTA-2 vor. Aufgrund des Auftretens von Wernicke Enzephalopathien und des damit verbundenen Clinical Hold im Jahr 2013 wurde die Studie JAKARTA-2 frühzeitig abgebrochen, welches in einer kurzen Beobachtungszeit resultierte. Insgesamt fehlen für die Nutzenbewertung aussagekräftige Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Vor dem Hintergrund, dass aus der derzeit laufenden klinischen Studie FREEDOM2 Daten zum Vergleich von Fedratinib gegenüber einer *Best Available Therapy* erwartet werden, welche für die Bewertung des Zusatznutzens relevant sein können, ist es gerechtfertigt, den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Fedratinib vorliegen.

Hierfür erachtet der G-BA eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. März 2025 als angemessen.

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier aussagekräftige Ergebnisse für die Patienten im bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet aus der derzeit laufenden Studie FREEDOM2 zu allen patientenrelevanten Endpunkten, die für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden, dargelegt werden.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für Fedratinib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Fedratinib einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für Fedratinib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 6 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Inrebic mit dem Wirkstoff Fedratinib.

Fedratinib wurde als Orphan Drug zugelassen.

In dem zu betrachteten Anwendungsgebiet wurden 2 Patientenpopulationen unterschieden:

- 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

- 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

a)

Es liegen Daten der RCT JAKARTA (Fedratinib vs. Placebo) für die Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.

Aufgrund des *Clinical Hold* und dem damit verbundenen vorzeitigen Studienabbruch liegen zur Mortalität nur post hoc definierte Analysen mit kurzer Beobachtungsdauer vor. Insgesamt sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben wenig aussagekräftig. Statistisch zeigt sich kein Unterschied.

In der Kategorie Morbidität liegt unter Fedratinib-Behandlung ein Vorteil für den Endpunkt Milzansprechen vor, welcher verbunden mit dem Vorteil im Symptomansprechen (mittels MFSAF) als deutliche, klinisch relevante Verbesserung gewertet wird.

Bei den Nebenwirkungen wird ein Nachteil unter Fedratinib festgestellt.

Aufgrund relevanter Unsicherheiten und Limitationen, insbesondere bedingt durch den vorzeitigen Studienabbruch und die damit verbundenen kurzen Beobachtungszeiten sowie darüber hinaus durch den Komparator in der Studie JAKARTA, welcher nicht den aktuellen deutschen Versorgungsstandard abbildet, kann trotz des bedeutsamen Vorteils in der Morbidität insgesamt keine Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgen.

Die Aussagesicherheit wird mit einem Anhaltspunkt bewertet.

b)

Es liegen Daten der einarmigen Studie JAKARTA-2 für die Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs liegen zur Mortalität nur post hoc definierte Analysen vor. Insgesamt sind die Beobachtungszeiten durch den Abbruch bedingt verkürzt.

Bedingt durch das einarmige Studiendesign ist eine vergleichende Bewertung nicht möglich.

Die Daten sind somit nicht geeignet, eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens vornehmen zu können.

Somit wird in der Gesamtschau eine nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

Die Aussagesicherheit wird mit einem Anhaltspunkt bewertet, weil nur eine einarmige Studie vorliegt.

Der Beschluss ist bis zum 1. März 2025 befristet. Zu diesem Zeitpunkt sollen für die Nutzenbewertung relevante Daten aus der laufenden Studie FREEDOM2 (Fedratinib vs. *Best Available Therapy*) vorgelegt werden.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Das rechnerische Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers zur Ermittlung der Patientenzahlen ist nachvollziehbar, jedoch mit Unsicherheiten behaftet

Diese betreffen zum einen die aus einer Versorgungsforschungsanalyse resultierende Ausgangsbasis u.a. hinsichtlich der (Nicht-)Berücksichtigung von ICD-Codes, einer möglichen Parallelerfassung stationär und ambulant behandelter Patienten, eines möglichen Selektionsbias bei der Auswahl der Behandlungszentren. Zudem wird die Spanne des Anteils an Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie nicht als adäquat erachtet. Weiterhin bestehen Unsicherheiten hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/l$, auf welche gemäß Fachinformation die Anwendung eingeschränkt werden soll. Es wurde zudem nicht berücksichtigt, dass gemäß Fachinformation eine Therapie bei Patienten mit einer absoluten Neutrophilenzahl von $< 1,0 \times 10^9/l$ nicht empfohlen wird. Der Anteil an Patienten mit einer Ruxolitinib-Behandlung beruht auf Daten aus dem Jahr 2013 und ist somit auch mit Limitationen behaftet. Ungeachtet der aufgeführten Limitationen wird die vorliegend berechnete Anzahl an Patienten als präziser erachtet als jene aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Ruxolitinib (Beschluss vom 6. November 2014).

2.3 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2021).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder

Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Fedratinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Fedratinib	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	365	1460 x 100 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Fedratinib 100 mg	120 HKP	5.664,96 €	1,77 €	320,25 €	5342,94 €

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation sind durch die Erforderlichkeit der Bestimmung des Thiaminspiegels vor Beginn der Therapie gegeben. Gemäß Fachinformation soll der Thiaminspiegel zu Behandlungsbeginn und danach in regelmäßigen Abständen, z. B. monatlich während der ersten 3 Monate und danach alle 3 Monate, (und wie klinisch angezeigt) erfolgen. Demgemäß wird vorliegend von 7 Bestimmungen pro Jahr ausgegangen.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Kosten / Einheit	Anzahl / Patient / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
Fedratinib	Quantitative chromatographische Bestimmung(en) einer oder mehrerer Substanz(en) – Vitamine GOP 32306	22,30 €	7	156,10 €

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 12. März 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Fedratinib beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Juni 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Juli 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 26. Juli 2021 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung (hier nur, wenn tatsächlich in SN vorgelegte Aspekte nachbewertet wurden: von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten) wurde am 13. August 2021 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. August 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. September 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juni 2021	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	13. Juli 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juli 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	4. August 2021 18. August 2021	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. August 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. September 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken