

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fedratinib (Inrebic®)

Celgene GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 12.03.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Ergebniszusammenfassung JAKARTA – Teilpopulation 1	12
Tabelle 1-8: Ergebniszusammenfassung JAKARTA2 – Teilpopulation 2	17
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	28
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alaninaminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartataminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BUN	Blut-Harnstoff-Stickstoff
BSC	Best Supportive Care
CT	Computertomografie
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30
EQ-5D	EuroQol 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HR	Hazard-Ratio
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 th Revision, German Modification
IWG-MRT	International Working Group Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment
JAK	Janus-assoziierte Kinase
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
MCID	Minimale klinisch relevante Differenz
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MF	Myelofibrose
MFSAF	Myelofibrosis Symptom Assessment Form
MMRM	Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed Effect Model for Repeated Measurements)
MPN	Myeloproliferative Neoplasien

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
MRT	Magnetresonanztomografie
n.b.	Nicht berechenbar
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NRI	Non-Responder-Imputation
PMF	Primäre Myelofibrose
Post-ET-MF	Post-Essentielle-Thrombozythämie-Myelofibrose
Post-PV-MF	Post-Polycythaemia-Vera-Myelofibrose
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risikomanagementplan
RR	Relatives Risiko
SMQ	Standardized MedDRA Query
TSS	Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score)
UE	Unerwünschte Ereignisse
UESI	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
VAS	Visuelle Analogskala
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Celgene GmbH
Anschrift:	Joseph-Wild-Straße 20 81829 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Celgene Europe B.V.
Anschrift:	Winthontlaan 6 N 3526 KV Utrecht Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Fedratinib
Handelsname:	Inrebic®
ATC-Code:	Bisher: L01XE57 Neu: L01EJ02
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	41241 (Fedratinib) 41242 (Fedratinibdihydrochlorid · 1 H₂O)
Pharmazentralnummer (PZN)	16801848
ICD-10-GM-Code	C94.4 Akute Panmyelose mit Myelofibrose D47.1 Chronische myeloproliferative Krankheit D47.4 Osteomyelofibrose
Alpha-ID	I30544 C94.40 Akute Myelofibrose I75744 D47.1 Chronische myeloproliferative Krankheit I116211 D47.4 Chronische idiopathische Myelofibrose

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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.	8. Februar 2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. JAK: Janus-assoziierte Kinase		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	MF-Patienten ^c , die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind (Teilpopulation 1)	Nicht zutreffend
	MF-Patienten ^c , die mit Ruxolitinib behandelt wurden (Teilpopulation 2)	Nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.

c: Die Kurzbezeichnung „MF-Patienten“ steht für „erwachsene Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen“

ET: Essentielle Thrombozythämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; JAK: Janus-assoziierte Kinase; MF: Myelofibrose; PMF: primäre Myelofibrose; PV: Polycythaemia Vera

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Fedratinib ist als „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rats anerkannt. Damit gilt für Fedratinib als Orphan Drug gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt; für Fedratinib ist daher keine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zu benennen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Teilpopulation 1 (MF-Patienten, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind)

Zur Bewertung des Zusatznutzens wird die Zulassungsstudie JAKARTA herangezogen: eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, dreiarmlige Phase-III-Studie in erwachsenen Patienten mit Intermediärrisiko-2 oder Hochrisiko primärer Myelofibrose (PMF), Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose (Post-PV-MF) oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose (Post-ET-MF) mit Splenomegalie. Für die Nutzenbewertung relevant sind die Behandlungsgruppen Fedratinib 400 mg (Intervention gemäß Fachinformation) und Placebo (Kontrollarm). In Tabelle 1-7 sind die Ergebnisse der Zulassungsstudie JAKARTA zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 1-7: Ergebniszusammenfassung JAKARTA – Teilpopulation 1

Endpunkt	Ergebnisse JAKARTA				
	Fedratinib 400 mg		Placebo		Fedratinib 400 mg vs. Placebo Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
	N	Ergebnis	N	Ergebnis	
Mortalität					
Anzahl der Todesfälle n (%)	96	7 (7,3)	95	12 (12,6)	RR = 0,58 [0,24; 1,40] p = 0,2188
Morbidität					
Milz- und Symptomansprechen					
Milzansprechrage: Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline (MRT/CT) n (%)	96	45 (46,9)	96	1 (1,0)	RR = 45,00 [6,33; 319,89] p < 0,0001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ergebnisse JAKARTA				
	Fedratinib 400 mg		Placebo		Fedratinib 400 mg vs. Placebo Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
	N	Ergebnis	N	Ergebnis	
Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF)					
Gesamtsymptomscore (TSS) Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	91	11,9 [8,0; 20,0] n = 56 (61,5 %)	85	n.b. n = 22 (25,9 %)	HR = 2,76 [1,68; 4,54] p = 0,0001
Nachtschweiß Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	91	4,1 [4,0; 7,6] n = 60 (65,9 %)	85	12,6 [8,0; n.b.] n = 30 (35,3 %)	HR = 2,23 [1,43; 3,47] p = 0,0004
Juckreiz Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	91	8,0 [7,9; 20,0] n = 44 (48,4 %)	85	n.b. [12,0; n.b.] n = 20 (23,5 %)	HR = 1,80 [1,06; 3,05] p = 0,0301
Abdominale Beschwerden Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	91	8,1 [8,0; 16,1] n = 52 (57,1 %)	85	n.b. [18,0; n.b.] n = 25 (29,4 %)	HR = 1,98 [1,23; 3,20] p = 0,0051
Völlegefühl Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	91	11,9 [8,0; 12,3] n = 53 (58,2 %)	85	n.b. [12,0; n.b.] n = 24 (28,2 %)	HR = 2,24 [1,38; 3,65] p = 0,0012
Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	91	8,0 [4,3; 12,0] n = 50 (54,9 %)	85	24,0 [8,0; n.b.] n = 24 (28,2 %)	HR = 1,85 [1,14; 3,02] p = 0,0133
Muskel-/Knochenschmerzen Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	91	24,0 [8,1; n.b.] n = 37 (40,7 %)	85	n.b. n = 21 (24,7 %)	HR = 1,68 [0,98; 2,89] p = 0,0602
Gesundheitszustand					
EQ-5D-VAS, Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 7 mm gegenüber Baseline Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	91	25,0 [24,3; 25,7] n = 29 (31,9 %)	88	24,7 [24,3; 26,9] n = 21 (23,9 %)	HR = 1,12 [0,63; 1,99] p = 0,7104
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Nicht erhoben					
Nebenwirkungen					
Unerwünschte Ereignisse (UE)					
Zeit bis zum Auftreten des ersten UE Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	96	1,00 [1,00; 2,00] n = 95 (99,0 %)	95	20,00 [15,00; 29,00] n = 89 (93,7 %)	HR = 2,44 [1,79; 3,33] p < 0,0001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ergebnisse JAKARTA				
	Fedratinib 400 mg		Placebo		Fedratinib 400 mg vs. Placebo Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
	N	Ergebnis	N	Ergebnis	
Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden UE Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	96	n.b. n = 20 (20,8 %)	95	n.b. n = 22 (23,2 %)	HR = 0,84 [0,46; 1,54] p = 0,5698
Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	96	115,00 [60,00; n.b.] n = 52 (54,2 %)	95	n.b. [168,00; n.b.] n = 35 (36,8 %)	HR = 1,67 [1,09; 2,57] p = 0,0178
Zeit bis zum Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führte Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	96	n.b. n = 13 (13,5 %)	95	n.b. n = 8 (8,4 %)	HR = 1,41 [0,58; 3,42] p = 0,4511
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)					
Zeit bis zum Auftreten der ersten potentiellen Wernicke-Enzephalopathie Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	96	n.b. n = 10 (10,4 %)	95	n.b. n = 4 (4,2 %)	HR = 2,39 [0,75; 7,63] p = 0,1288
Zeit bis zum Auftreten der ersten Blutung (SMQ Blutungen, enge Definition) Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	96	n.b. n = 0	95	n.b. n = 0	n.b.
Zeit bis zum Auftreten der ersten Blutung (SMQ Blutungen, breite Definition) Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	96	n.b. n = 1 (1,0 %)	95	n.b. n = 0	HR = n.b. [0,00; n.b.] p = 0,3224
Zeit bis zum Auftreten der ersten Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	96	n.b. n = 21 (21,9 %)	95	n.b. n = 18 (18,9 %)	HR = 1,11 [0,59; 2,08] p = 0,7519
Zeit bis zum Auftreten der ersten Anämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	96	n.b. n = 30 (31,2 %)	95	n.b. n = 7 (7,4 %)	HR = 4,48 [1,97; 10,21] p < 0,0001
Zeit bis zum Auftreten der ersten Thrombozytopenie von NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	96	n.b. n = 6 (6,2 %)	95	n.b. n = 6 (6,3 %)	HR = 0,81 [0,26; 2,57] p = 0,7251

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ergebnisse JAKARTA				
	Fedratinib 400 mg		Placebo		Fedratinib 400 mg vs. Placebo Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
	N	Ergebnis	N	Ergebnis	
Zeit bis zum Auftreten der ersten Erhöhung von ALT, AST oder Bilirubin im Blut vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	96	n.b. n = 1 (1,0 %)	95	n.b. n = 3 (3,2 %)	HR = 0,31 [0,03; 2,98] p = 0,2831
Zeit bis zum Auftreten der ersten Hyperamylasämie oder Hyperlipasämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	96	n.b. n = 3 (3,1 %)	95	n.b. n = 1 (1,1 %)	HR = 2,96 [0,31; 28,44] p = 0,3243
Zeit bis zum Auftreten der ersten sekundären Malignität Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	96	n.b. n = 0	95	n.b. n = 5 (5,3 %)	HR = 0,00 [0,00; n.b.] p = 0,0154

ALT = Alaninaminotransferase; AST = Aspartataminotransferase; CT = Computertomografie; EQ-5D = EuroQol 5 Dimensions; HR = Hazard-Ratio; IWG-MRT = International Working Group Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MFSAF = Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MMRM = Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed Effect Model for Repeated Measurements); MRT = Magnetresonanztomografie; n.b. = nicht berechenbar; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NRI = Non-Responder-Imputation; RR = relatives Risiko; SMQ = Standardized MedDRA Query; TSS = Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score); UE = unerwünschte Ereignisse; UESI = unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse; VAS = visuelle Analogskala

Gesamtschau

In der Zulassungsstudie JAKARTA zeigten sich mit Fedratinib im Vergleich zur Kontrollgruppe Placebo folgende Effekte:

- **Eine geringe Zahl von Todesfällen** bis zum Ende von Zyklus 6.
- Ein **bedeutender, großer, statistisch signifikanter Vorteil im Morbiditätspunkt Milz- und Symptomansprechen**, in den meisten Operationalisierungen von erheblichem Ausmaß, gekennzeichnet insbesondere durch eine Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline (Milzansprechrage, bestimmt mittels Magnetresonanz- oder Computertomografie (MRT/CT)) von 46,9 % mit Fedratinib gegenüber 1,0 % in der Kontrollgruppe (RR = 45,00; 95%-KI: [6,33; 319,89]) und eine mediane Zeit bis zur Reduktion um $\geq 50\%$ im Gesamtsymptomscore (TSS) (Symptomansprechen, bestimmt mit dem modifizierten Fragebogen Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF))

von 11,9 Wochen mit Fedratinib, während in der Kontrollgruppe der Median nicht erreicht wurde (Hazard-Ratio (HR) = 2,76; 95%-KI: [1,68; 4,54]). Patienten im Fedratinib-Arm erreichten bereits zu den frühesten Erhebungszeitpunkten nach Baseline eine klinisch relevante und statistisch signifikante Verbesserung des Milzvolumens.

- Eine zwischen den beiden Studienarmen **vergleichbare Veränderung des Gesundheitszustandes**, gemessen mit der visuellen Analogskala des Lebensqualitätsfragebogens EuroQol-5Dimensions (**EQ-5D-VAS**), mit einer medianen Zeit bis zur Verbesserung um die minimale klinisch relevante Differenz (MCID) ≥ 7 mm von 25,0 Wochen mit Fedratinib gegenüber 24,7 Wochen in der Kontrollgruppe; HR = 1,12; 95%-KI: [0,63; 1,99].
- Ein **erwartbares Sicherheitsprofil** mit nur wenigen signifikanten Nachteilen der aktiven Therapie Fedratinib im Vergleich zu Placebo. Signifikante Nachteile ergaben sich in den Time-to-Event-Analysen für unerwünschte Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrades sowie schwere UE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE)-Grad ≥ 3), nicht jedoch für schwerwiegende UE. Bezüglich der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) zeigten sich nur bei Anämie von Grad 3 oder 4 signifikante Nachteile von Fedratinib gegenüber Placebo. Insgesamt sind die signifikanten Nachteile von Fedratinib bei schweren UE auf das UE Anämie zurückzuführen, das als kontrollierbar eingestuft werden kann. Mit Fedratinib traten am häufigsten UE jeglichen Schweregrades auf, die der Systemorganklasse (SOC) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zuzuordnen sind (bei 91,7 % der Patienten gegenüber 49,5 % der Patienten mit Placebo), die häufigsten einzelnen UE jeglichen Schweregrades mit Fedratinib waren Diarrhoe (65,6 % gegenüber 15,8 % mit Placebo) und Übelkeit (61,5 % gegenüber 14,7 %). Um das Risiko der gastrointestinalen UE Übelkeit und Erbrechen zu verringern, wird in der Fachinformation eine prophylaktische Antiemese empfohlen, die bereits in aktuellen klinischen Studien zu Fedratinib angewendet wird und zusammen mit weiteren Maßnahmen wie Antidiarrhoika auf eine Reduktion der gastrointestinalen UE hindeutet. Eine Wernicke-Enzephalopathie wurde bei keinem der fachinformationskonform mit Fedratinib behandelten Patienten klinisch bestätigt. Um das Risiko einer Wernicke-Enzephalopathie zu minimieren, wird in der Fachinformation eine Überwachung des Thiamin-Spiegels und ggf. eine Thiamin-Supplementierung empfohlen. Insgesamt kann das Sicherheitsprofil in der Zielpopulation mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten als akzeptabel angesehen werden; im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden keine schwerwiegenden Sicherheitsbedenken identifiziert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Teilpopulation 2 (MF-Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden)

Zur Bewertung des Zusatznutzens wird die Zulassungsstudie JAKARTA2 herangezogen: eine offene, multizentrische, einarmige Phase-II-Studie in erwachsenen Patienten mit Intermediärrisiko-1 (mit Symptomen), Intermediärrisiko-2 oder Hochrisiko PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die mit Ruxolitinib behandelt wurden. In Tabelle 1-8 sind die Ergebnisse der Zulassungsstudie JAKARTA2 zusammenfassend dargestellt.

In der Studie JAKARTA2 war eine Dosiserhöhung (Titration) von 400 mg einmal täglich in 100-mg-Schritten auf bis zu 600 mg möglich. Die Dosistitration konnte nach dem Ende von Zyklus 2 und Zyklus 4 erfolgen, wenn die Milzgröße gemäß Palpation nicht um mindestens 50 % reduziert war und die Toxizität nicht dagegensprach. Diese Dosiserhöhung entspricht nicht der Anwendung von Fedratinib gemäß Fachinformation. Daher wurden Patienten zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung zensiert (Time-to-Event-Analysen) oder die Werte ab dem Zeitpunkt der Dosistitration als fehlend erachtet und entweder mittels Non-Responder-Imputation (NRI) für binäre Endpunkte/Responderanalysen oder mittels Last Observation Carried Forward (LOCF) imputiert (binäre Endpunkte/ Responderanalysen und kontinuierliche Endpunkte).

Tabelle 1-8: Ergebniszusammenfassung JAKARTA2 – Teilpopulation 2

Endpunkt	Ergebnisse JAKARTA2 Fedratinib 400 mg	
	N	Ergebnis
Mortalität		
Anzahl der Todesfälle n (%)	97	4 (4,1)
Morbidität		
Milz- und Symptomansprechen		
Milzansprechrates: Reduktion des Milzvolumens um ≥ 35 % zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline (MRT/CT) n (%)	97	20 (20,6)
Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF)		
Gesamtsymptomscore (TSS) Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	90	23,7 [8,4; n.b.] n = 40 (44,4 %)
Nachtschweiß Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	90	4,3 [4,0; 8,0] n = 55 (61,1 %)
Juckreiz Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	90	8,0 [7,7; n.b.] n = 33 (36,7 %)
Abdominale Beschwerden Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	90	15,9 [8,1; 23,9] n = 45 (50,0 %)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ergebnisse JAKARTA2 Fedratinib 400 mg	
	N	Ergebnis
Völlegefühl Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	90	9,6 [8,0; 16,0] n = 49 (54,4 %)
Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	90	7,7 [4,1; 8,0] n = 54 (60,0 %)
Muskel-/Knochenschmerzen Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	90	16,0 [8,1; n.b.] n = 39 (43,3 %)
Gesundheitszustand		
EORTC QLQ-C30, Symptomskalen: Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte		
Erschöpfung Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	4,4 [4,1; 7,6] n = 70 (75,3 %)
Übelkeit und Erbrechen Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	48,1 [48,1; n.b.] n = 27 (29,0 %)
Schmerz Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	8,1 [4,4; 11,7] n = 54 (58,1 %)
Dyspnoe Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	12,0 [5,4; 24,1] n = 48 (51,6 %)
Schlaflosigkeit Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	8,1 [4,7; 18,3] n = 49 (52,7 %)
Appetitverlust Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	5,4 [4,3; 12,1] n = 53 (57,0 %)
Obstipation Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	n.b. [27,1; n.b.] n = 25 (26,9 %)
Diarrhoe Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	n.b. n = 24 (25,8 %)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen: Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte		
Globaler Gesundheitsstatus Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	8,1 [4,4; 48,1] n = 48 (51,6 %)
Körperliche Funktion Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	12,0 [5,4; 23,9] n = 48 (51,6 %)
Rollenfunktion Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	8,1 [4,3; 12,0] n = 55 (59,1 %)
Emotionale Funktion Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	12,6 [8,0; n.b.] n = 44 (47,3 %)
Kognitive Funktion Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	16,0 [8,1; n.b.] n = 42 (45,2 %)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ergebnisse JAKARTA2 Fedratinib 400 mg	
	N	Ergebnis
Soziale Funktion Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	16,1 [8,1; 36,1] n = 45 (48,4 %)
Finanzielle Schwierigkeiten Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	n.b. n = 20 (21,5 %)
Nebenwirkungen		
Unerwünschte Ereignisse (UE)		
Zeit bis zum Auftreten des ersten UE Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	97	1,00 [1,00; 2,00] n = 95 (97,9 %)
Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden UE Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	97	n.b. n = 26 (26,8 %)
Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	97	72,00 [37,00; 117,00] n = 59 (60,8 %)
Zeit bis zum Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führte Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	97	n.b. n = 13 (13,4 %)
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)^a		
Potentielle Wernicke-Enzephalopathie, n (%)	97	13 (13,4)
SMQ Blutungen (enge Definition), n (%)	97	22 (22,7)
SMQ Blutungen (breite Definition), n (%)	97	22 (22,7)
Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie, n (%)	97	11 (11,3)
Anämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4, n (%)	97	31 (32,0)
Thrombozytopenie von NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4, n (%)	97	21 (21,6)
ALT, AST oder Bilirubin im Blut erhöht vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4, n (%)	97	5 (5,2)
Hyperamylasämie oder Hyperlipasämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4, n (%)	97	7 (7,2)
Sekundäre Malignome, n (%)	97	3 (3,1)
Überdosis, n (%)	97	1 (1,0)
<p>a: Da der Anteil der Patienten mit Ereignis jeweils deutlich unter 50 % lag, kann die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses nicht berechnet werden, sodass hier nur Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis dargestellt wird.</p> <p>ALT = Alaninaminotransferase; AST = Aspartataminotransferase; EQ-5D = EuroQol 5 Dimensions; HR = Hazard-Ratio; IWG-MRT = International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MFSAF = Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MMRM = Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed Effect Model for Repeated Measurements); NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; n.b. = nicht berechenbar; NRI = Non-Responder-Imputation; PT = MedDRA Preferred Term; RR = relatives Risiko; SMQ = Standardized MedDRA Query; SOC = MedDRA System Organ Class; TSS = Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score); UE = unerwünschte Ereignisse; UESI = unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse; VAS = visuelle Analogskala</p>		

Gesamtschau

Für MF-Patienten mit fehlendem oder unzureichendem Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf Ruxolitinib sowie Patienten, die eine Intoleranz gegenüber Ruxolitinib aufweisen, besteht ein besonders hoher therapeutischer Bedarf. Etwa 50 % der Patienten brechen eine Ruxolitinib-Therapie innerhalb der ersten drei Jahre ab. In dieser Situation standen bisher nur Therapieoptionen zur Verfügung, die als Best Supportive Care (BSC) zu verstehen sind. In Ermangelung anderer zugelassener Therapiemöglichkeiten wird in der Praxis nach Verlust des Ansprechens auf Ruxolitinib eine erneute Behandlung („Re-Challenge“) mit Ruxolitinib in Betracht gezogen, die eine Chance auf ein erneutes Ansprechen bietet, eine zeitweilige Verbesserung der Symptome ermöglichen kann und das Gesamtüberleben verlängern könnte. Die mediane Überlebenszeit für MF-Patienten nach Abbruch einer Ruxolitinib-Therapie beträgt lediglich 6 bis 16 Monate.

In der Zulassungsstudie JAKARTA2 zeigten sich mit Fedratinib folgende Effekte:

- Eine **Mortalitätsrate** von **unter 5 %** bei einer medianen Beobachtungsdauer von 6,0 Monaten, trotz der geringen Lebenserwartung in dieser Therapiesituation.
- Ein in der aufgezeigten Therapiesituation klinisch bedeutsames **Milz- und Symptomansprechen**, gekennzeichnet insbesondere durch eine Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline (Milzansprechrage, bestimmt mittels MRT/CT) bei 20,6 % der Patienten (konservativer Ansatz: Imputation NRI; mit LOCF: 32,0 %) und eine mediane Zeit bis zur Reduktion um $\geq 50\%$ im TSS (Symptomansprechen, bestimmt mit dem modifizierten MFSAF) von 23,7 Wochen. Bei jedem der erfassten Symptome erreichte jeweils etwa die Hälfte der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung, beim Symptom Nachtschweiß im Median bereits nach 4,3 Wochen, bei Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite nach 7,7 Wochen. Die Verbesserungen mit Fedratinib bezüglich des Milzvolumens zeigten sich bereits zu den frühesten Erhebungszeitpunkten nach Baseline.

Mit Therapieoptionen, die als BSC zu verstehen sind, ist ein Milz- und Symptomansprechen in diesem Ausmaß nur in Einzelfällen möglich. Dies zeigt zum Beispiel die Milz- und Symptomansprechrage von jeweils etwa 5 % im Kontrollarm der RCT SIMPLIFY-2 (Bezeichnung des Kontrollarms in der Studie: „Best Available Therapy“: Ruxolitinib, Hydroxyurea, Anagrelid, Kortikosteroide, hämatopoetische Wachstumsfaktoren, immunmodulatorische Wirkstoffe, Androgen, Interferon oder keine Behandlung der Myelofibrose).

- Eine **Verbesserung des Gesundheitszustandes gegenüber Baseline** in den meisten Symptomskalen des Fragebogens European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30 (EORTC QLQ-C30). In der Symptomskala Erschöpfung – einem Symptom, das häufig vorkommt und von den Patienten als besonders belastend wahrgenommen wird – zeigte sich eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

klinisch relevante Verbesserung (MCID ≥ 10 Punkte) im Median bereits nach 4,4 Wochen, also nach ca. einem Behandlungszyklus.

- Eine **Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber Baseline** in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, mit einer medianen Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung (MCID ≥ 10 Punkte) von 8,1 Wochen in den Funktionsskalen Globaler Gesundheitsstatus und Rollenfunktion.
- **Unerwünschte Ereignisse**, die als **erwartbar** einzustufen sind. Die UE waren zum großen Teil mild bis moderat; die häufigsten UE jeglichen Schweregrades waren Diarrhoe (55,7 %) und Übelkeit (51,5 %). Schwere UE traten im Median nach 72 Tagen auf und waren vornehmlich hämatologischer Natur (Anämie: 32,0 %, Thrombozytopenie: 19,6 %). Um das Risiko der gastrointestinalen UE Übelkeit und Erbrechen zu verringern, wird in der Fachinformation eine prophylaktische Antiemese empfohlen, die bereits in aktuellen klinischen Studien zu Fedratinib angewendet wird und zusammen mit weiteren Maßnahmen wie Antidiarrhoika auf eine Reduktion der gastrointestinalen UE hindeutet. Eine Wernicke-Enzephalopathie wurde bei keinem der fachinformationskonform mit Fedratinib behandelten Patienten klinisch bestätigt. Um das Risiko einer Wernicke-Enzephalopathie zu minimieren, wird in der Fachinformation eine Überwachung des Thiamin-Spiegels und ggf. eine Thiamin-Supplementierung empfohlen. Insgesamt kann das Sicherheitsprofil in der Zielpopulation mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten als akzeptabel angesehen werden; im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden keine schwerwiegenden Sicherheitsbedenken identifiziert.

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	MF-Patienten, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind (Teilpopulation 1)	ja
	MF-Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden (Teilpopulation 2)	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. JAK: Janus-assoziierte Kinase; MF: Myelofibrose		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Teilpopulation 1 (MF-Patienten, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind)

Für Fedratinib als Orphan Drug gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt.

Die Zulassungsstudie JAKARTA ist die bestverfügbare Evidenz für Fedratinib in der Teilpopulation 1. Die Aussagekraft der Nachweise ist als hoch einzuschätzen, sodass die Aussage-sicherheit eines Hinweises beansprucht wird.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie JAKARTA zeigen im zentralen Morbiditätsendpunkt Milz- und Symptomansprechen einen klinisch relevanten und statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Fedratinib, dessen Ausmaß in den meisten Operationalisierungen erheblich ist. Somit ermöglicht Fedratinib eine Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme der krankheitsbedingten Symptomlast. Bei den UE jeglichen Schweregrades, den schweren UE und dem UESI Anämie von NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 zeigten sich zwar im Vergleich zu Placebo signifikante Nachteile, das Sicherheitsprofil von Fedratinib ist jedoch als erwartbar für eine aktive Therapie im Vergleich zu Placebo einzustufen, sodass sich aus dem Sicherheitsprofil keine maßgebliche Einschränkung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Fedratinib ergibt.

Zusammengenommen zeigen die Daten der Zulassungsstudie JAKARTA deutliche, therapeutisch relevante Vorteile zugunsten von Fedratinib. Daher wird ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** beansprucht. Mit Fedratinib steht nun erstmals eine wirksame zugelassene Therapiealternative zum zuvor einzigen zugelassenen Arzneimittel Ruxolitinib zur Verfügung, um MF-Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen zu behandeln. Damit deckt Fedratinib den therapeutischen Bedarf nach einer Alternative zu Ruxolitinib, unter anderem für diejenigen MF-Patienten, die aufgrund einer niedrigen Thrombozytenzahl ($< 100 \times 10^9/l$) nur mit einer reduzierten Ruxolitinib-Startdosis behandelt werden können.

Teilpopulation 2 (MF-Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden)

Für Fedratinib als Orphan Drug gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die einarmige Zulassungsstudie JAKARTA2 ist die bestverfügbare Evidenz für Fedratinib in der Teilpopulation 2. Es wird die Aussagesicherheit eines Anhaltspunkts beansprucht.

Fedratinib ist das erste zugelassene Arzneimittel, das zuvor mit Ruxolitinib behandelten MF-Patienten eine Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens und eine spürbare Abnahme der krankheitsbedingten Symptomlast ermöglicht und dies im Rahmen einer prospektiven klinischen Studie zeigen konnte. In dieser Therapiesituation – nach einer Behandlung mit Ruxolitinib mit fehlendem oder unzureichendem Ansprechen, Verlust des Ansprechens oder Intoleranz – stehen ansonsten gemäß der nationalen Leitlinie nur Therapieoptionen zur Verfügung, die als BSC zu verstehen sind. Die mit Fedratinib in der Zulassungsstudie JAKARTA2 erzielten Milz- und Symptomansprechraten wurden bisher in dieser Therapiesituation nicht erreicht und zeigen einen klinisch bedeutsamen Therapieeffekt auf. Die Ergebnisse in den Nutzendimensionen Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind vor dem Hintergrund der medianen Lebenserwartung von lediglich 6 bis 16 Monaten ebenfalls als therapeutisch relevant zu erachten. Das Sicherheitsprofil von Fedratinib ist als erwartbar einzustufen und bedeutet keine maßgebliche Einschränkung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Fedratinib.

Das mit Fedratinib in der Studie JAKARTA2 erreichte Milz- und Symptomansprechen wurde bislang in der aufgezeigten Therapiesituation in diesem Ausmaß nicht beschrieben, auch nicht bei einer erneuten Behandlung mit Ruxolitinib („Ruxolitinib-Re-Challenge“). Fedratinib ermöglicht somit eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere in den Morbiditätsendpunkten. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Zulassungsstudie JAKARTA2 ist die Quantifizierung des Zusatznutzens derzeit nicht möglich, jedoch ist der Zusatznutzen auf Basis der bisher nicht erreichten deutlichen Effekte im Sinne von § 5 Abs. 7 der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-NutzenV) als mindestens beträchtlich einzustufen. Daher wird ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, mindestens beträchtlichen Zusatznutzen** beansprucht.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Myelofibrose gehört gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zu den myeloproliferativen Neoplasien (MPN) und ist eine seltene, heterogene sowie maligne hämatologische Erkrankung, die mit erheblicher Morbidität, Einschränkung der Lebensqualität und Mortalität verbunden ist. Das mediane Erkrankungsalter der Myelofibrose wird mit 61 bis 72 Jahren angegeben.

Die Myelofibrose geht für einen bedeutenden Anteil der Patienten mit einer belastenden, krankheitsbedingten Symptomlast einher. Hierzu zählen eine pathogenetisch bedingte Vergrößerung der Milz (Splenomegalie) und der Leber (Hepatomegalie), konstitutionelle Symptome (Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsverlust), Fatigue, abdominale Beschwerden (z.B. frühzeitiges Sättigungs- und Völlegefühl, abdominale Schmerzen) sowie weitere Symptome wie Pruritus, Appetitlosigkeit sowie Muskel- und Knochenschmerzen. Zytopenien (Anämie, Thrombozytopenie und Leukozytopenie) werden für den Patienten in Form von Fatigue (Anämie), Thrombosen und Blutungen (Thrombozytopenie) und häufigen Infektionen (Leukozytopenie) spürbar. Insgesamt führen die symptomatische Vergrößerung der Milz, die zunehmend ineffiziente Hämatopoese, progressive Zytopenien sowie die eventuelle Notwendigkeit von Transfusionen, Erschöpfung und weitere krankheitsbedingte Symptome zu einer stark eingeschränkten Lebensqualität, Komplikationen und einem kürzeren Überleben der betroffenen Patienten. Bei 10 – 20 % der MF-Patienten ereignet sich ein Progress zur sekundären akuten myeloischen Leukämie (AML), die mit einer sehr geringen medianen Überlebenszeit von etwa drei Monaten assoziiert ist.

Fedratinib ist zugelassen für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden. Weder der Wortlaut des Anwendungsgebiets noch die Fachinformation von Fedratinib enthalten eine Einschränkung zur Dauer der vorangegangenen Ruxolitinib-Therapie, zum klinischen Ergebnis dieser Therapie oder zur Eignung für eine erneute Behandlung mit Ruxolitinib.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Der therapeutische Bedarf in der Myelofibrose ist nach wie vor hoch, da eine kurative Therapieoption (Stammzelltransplantation) nur für sehr wenige Patienten infrage kommt und die einzige bisher zugelassene symptomorientierte Therapieoption (Ruxolitinib) den therapeutischen Bedarf nicht allumfassend deckt. Es herrscht weiterhin ein Bedarf an Therapien, welche die Splenomegalie, die Symptomlast, Zytopenien, die reduzierte Lebensqualität und den Progress in eine AML verzögern/verhindern und damit verbunden das Überleben verlängern.

Für MF-Patienten mit Splenomegalie oder krankheitsbedingten Symptomen stellt der JAK1/2-Inhibitor Ruxolitinib als bisher einzige in Deutschland zugelassene Behandlungsoption die Standardbehandlung dar, wenn eine SZT nicht infrage kommt. Dennoch besteht ein therapeutischer Bedarf an weiteren Behandlungsoptionen für MF-Patienten.

Bei etwa jedem vierten MF-Patienten liegt als Folge der Erkrankung der Thrombozytenspiegel unter $100 \times 10^9/l$. Ruxolitinib kann in Patienten mit einem Thrombozytenspiegel zwischen 50 und $100 \times 10^9/l$ zwar eingesetzt werden, jedoch nur mit verringerter Startdosis. Das Milz- und Symptomansprechen mit Ruxolitinib ist bei diesen Patienten geringer, die Therapieabbruchraten sind höher. Für Patienten mit einem Thrombozytenspiegel unter $50 \times 10^9/l$ ist Ruxolitinib nicht indiziert. Daher besteht für MF-Patienten mit geringen Thrombozytenzahlen insgesamt der dringende Bedarf alternativer Behandlungsoptionen.

Ein besonders hoher therapeutischer Bedarf besteht für Patienten, die nicht mehr mit Ruxolitinib behandelt werden. Dies betrifft Patienten mit fehlendem oder unzureichendem Ansprechen auf Ruxolitinib, Verlust des Ansprechens auf Ruxolitinib sowie Patienten, die eine Intoleranz gegenüber Ruxolitinib aufweisen. In dieser Situation standen bisher nur Therapieoptionen zur Verfügung, die als BSC zu verstehen sind. Nach Abbruch einer Ruxolitinib-Therapie beträgt das mediane Überleben nur 6 bis 16 Monate, was die Dringlichkeit von weiteren Therapieoptionen verdeutlicht.

Der JAK2-Inhibitor Fedratinib kann diese therapeutischen Lücken füllen. Fedratinib ist eine Therapiealternative zum JAK1/2-Inhibitor Ruxolitinib mit abweichendem Inhibitionsspektrum. Abweichend von Ruxolitinib, das JAKs durch die Bindung an die Adenosintriphosphat (ATP)-Bindestelle der Kinasedomäne hemmt, bindet Fedratinib zusätzlich und mit höherer Affinität auch an die Substratbindungsstelle. Daher ist eine Wirkung von Fedratinib auch dann möglich, wenn kein Ansprechen auf Ruxolitinib erreicht werden kann (primäre Resistenz). Fedratinib kann außerdem im Gegensatz zu Ruxolitinib auch bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl zwischen 50 und $100 \times 10^9/l$ in der Standarddosierung gemäß Fachinformation von 400 mg/Tag eingesetzt werden und so das volle Wirkspektrum entfalten. Für MF-Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden und unter Ruxolitinib kein Ansprechen, einen Verlust des

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ansprechens (sekundäre Resistenz) oder eine Intoleranz zeigten, steht mit Fedratinib erstmals eine wirksame, zugelassene Therapieoption zur Verfügung.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	MF-Patienten ^b , die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind (Teilpopulation 1)	744 – 3.590
	MF-Patienten ^b , die mit Ruxolitinib behandelt wurden (Teilpopulation 2)	633 – 1.694

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung
b: Die Kurzbezeichnung „MF-Patienten“ steht für „erwachsene Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen“
ET: Essentielle Thrombozythämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; JAK: Janus-assoziierte Kinase; MF: Myelofibrose; PMF: primäre Myelofibrose; PV: Polycythaemia Vera

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	MF-Patienten ^b , die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind (Teilpopulation 1)	Erwachsene Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind	Beträchtlich	744 – 3.590

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
	MF-Patienten ^b , die mit Ruxolitinib behandelt wurden (Teilpopulation 2)	Erwachsene Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen, die mit Ruxolitinib behandelt wurden	Nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	633 – 1.694

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung

b: Die Kurzbezeichnung „MF-Patienten“ steht für „erwachsene Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen“

ET: Essentielle Thrombozythämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; JAK: Janus-assoziierte Kinase; MF: Myelofibrose; PMF: primäre Myelofibrose; PV: Polycythaemia Vera

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	MF-Patienten ^b , die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind (Teilpopulation 1)	65.139,57 € ^c
	MF-Patienten ^b , die mit Ruxolitinib behandelt wurden (Teilpopulation 2)	
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Die Kurzbezeichnung „MF-Patienten“ steht für „erwachsene Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen“</p> <p>c: Es bestehen keine Unterschiede zwischen den Teilpopulationen bezüglich der Jahrestherapiekosten</p> <p>ET: Essentielle Thrombozythämie; JAK: Janus-assoziierte Kinase; MF: Myelofibrose; PMF: primäre Myelofibrose; PV: Polycythaemia Vera</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	MF-Patienten ^b , die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind (Teilpopulation 1)	Nicht zutreffend		
	MF-Patienten ^b , die mit Ruxolitinib behandelt wurden (Teilpopulation 2)	Nicht zutreffend		

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Die Kurzbezeichnung „MF-Patienten“ steht für „erwachsene Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen“

ET: Essentielle Thrombozythämie; JAK: Janus-assoziierte Kinase; MF: Myelofibrose; PMF: primäre Myelofibrose; PV: Polycythaemia Vera

Fedratinib ist als „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rats anerkannt. Damit gilt für Fedratinib als Orphan Drug gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt; für Fedratinib ist daher keine zVT zu benennen.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind ausführlich in der Fachinformation und im Risikomanagementplan (RMP) für Fedratinib (Inrebic®) beschrieben.

Die Behandlung mit Fedratinib soll unter Aufsicht von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die Erfahrung mit der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs haben.

Dosierung und Art der Anwendung

Patienten, die vor Beginn der Fedratinib-Behandlung mit Ruxolitinib behandelt werden, müssen Ruxolitinib gemäß der Fachinformation von Ruxolitinib ausschleichen und absetzen.

Vor Beginn der Behandlung mit Fedratinib, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wie klinisch angezeigt sollten die Werte von Thiamin (Vitamin B1), ein großes Blutbild, Leberpanel, Amylase/Lipase, Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN) und Kreatinin erhoben werden. Eine Behandlung mit Fedratinib sollte bei Patienten mit Thiaminmangel erst begonnen werden, wenn die Thiaminspiegel aufgefüllt worden sind. Der Beginn einer Behandlung mit Fedratinib wird bei Patienten mit einem Ausgangswert der Thrombozytenzahl von unter $50 \times 10^9/l$ und einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) von $< 1,0 \times 10^9/l$ nicht empfohlen.

Es wird empfohlen, in den ersten 8 Wochen der Behandlung prophylaktische Antiemetika gemäß lokaler Behandlungsstandards zu verwenden und danach wie klinisch angezeigt fortzusetzen. Die Verabreichung von Inrebic mit einer fettreichen Mahlzeit kann die Häufigkeit von Übelkeit und Erbrechen verringern.

Die empfohlene Dosis von Fedratinib beträgt 400 mg oral einmal täglich.

Die Behandlung kann fortgeführt werden, solange die Patienten klinischen Nutzen daraus ziehen. Dosisanpassungen sollten bei hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitäten in Betracht gezogen werden. Fedratinib sollte bei Patienten, die eine Dosis von 200 mg täglich nicht vertragen, abgesetzt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wenn eine Dosis versäumt wird, sollte die nächste geplante Dosis am folgenden Tag eingenommen werden. Es sollten keine zusätzlichen Kapseln eingenommen werden, um die versäumte Dosis auszugleichen.

Besondere Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen, Gegenanzeigen

Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthält besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung in Bezug auf Enzephalopathie, einschließlich Wernicke-Enzephalopathie, Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie, gastrointestinale Ereignisse, hepatische Toxizität, erhöhte Amylase/Lipase, erhöhtes Kreatinin sowie Wechselwirkungen.

Gegenanzeigen sind Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile sowie Schwangerschaft. Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Fedratinib eine Schwangerschaft zu vermeiden sowie während der Behandlung mit Fedratinib und für mindestens einen Monat nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.