



(21260) INREBIC, Bristol-Myers-Squibb SA

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 01. Juli 2023

1 Zulassung Swissmedic

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

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

- mit primärer Myelofibrose oder*
- mit sekundärer Myelofibrose als Komplikation von Polycythaemia vera oder Essentieller Thrombozythämie*

mit intermediärem oder hohem Risiko angewendet (siehe Rubrik «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

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

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen befristet wirksam:

Wirkmechanismus

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

Standard of Care

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

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

Eine Risikostratifizierung ermöglicht es, Behandlungsentscheidungen im Zusammenhang mit der individuellen Prognose zu treffen. Es gibt keinen Konsens über eine optimale Hilfestellung zur Beurteilung der Prognose. Die verschiedenen Prognosemodelle unterscheiden sich in ihrer Präzision, Reproduzierbarkeit und Klassifizierung; wichtig ist, dass die Risikokategorien in den verschiedenen Modellen nicht genau übereinstimmen.

Patienten mit PMF mit höherem Risiko haben im Allgemeinen eine schlechte Prognose und leiden wahrscheinlich an krankheitsbedingten Symptomen. Allen Patienten sollte eine Behandlung angeboten werden, um die Symptome zu lindern und die Lebensqualität zu verbessern. Eine allogene Transplantation kann das Überleben verlängern und bietet die Möglichkeit der Heilung für Patienten, die medizinisch geeignet sind.

Nichtmedikamentöse Therapie

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

Symptomorientierte medikamentöse Therapie

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

Studienlage

Die «Studie 1» (JAKARTA 2) wurde bereits bei der befristeten Neuaufnahme von INREBIC am 3. Termin 2021 an der EAK vorgestellt und besprochen. Es wurde neu eine Publikation mit einem Update zur Lebensqualität der Patienten aus der JAKARTA 2 Studie eingereicht.

Als «Studie 2» wurde ein Poster zu den Daten aus der FREEDOM Studie miteingereicht. Die Anzahl der Patienten ist noch gering, so dass diese Studie aktuell nur deskriptiv ist.

Die JAKARTA Studie wurde ebenfalls am 3. Termin 2021 an der EAK besprochen und wird hier nicht nochmals aufgeführt.

Studie 1

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

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

Bei der Studie handelt es sich um eine einarmige, offene, nicht-randomisierte, multizentrische Phase-2-Studie. Es wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Fedratinib, einem JAK2-selektiven Inhibitor, bei Patienten mit Ruxolitinib-resistenter oder Ruxolitinib-intoleranten Myelofibrose untersucht.

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

Dosierung:

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

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

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

Einschlusskriterien:

- Patienten \geq 18 Jahre

- Patienten mit einer bestätigten Diagnose einer primären Myelofibrose (MF), Post-Polycythemia Vera (PV) oder Post-Essentielle Thrombozytämie (ET) MF gemäss WHO 2018 Kriterien
- MF klassifiziert als Intermediate-1 mit Symptomen, Intermediate-2 oder Hochrisiko durch Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS)
- Vorherige Behandlung mit Ruxolitinib für mindestens 14 Tage und Abbruch der Behandlung mindestens 14 Tage vor der ersten Fedratinibdosis (eine Exposition von < 14 Tagen war zulässig bei Absetzen von Ruxolitinib wegen Unverträglichkeit oder Allergie)
- Tastbare Splenomegalie (≥ 5 cm unter dem linken Rippenrand)
- Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG Leistungsstatus) von 0 bis 2
- Lebenserwartung von 6 Monaten oder weniger

Hauptausschlusskriterien:

- Patienten mit vorheriger Chemotherapie, einschliesslich Ruxolitinib, innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Studie (mit Ausnahme von Hydroxyharnstoff, der innerhalb von 1 Tag nach Beginn von Fedratinib erlaubt war)
- eine Vorgeschichte mit anderen Malignomen
- Thrombozytenzahl $\leq 50 \times 10^9$ Thrombozyten pro L

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

Die Ziele der aktualisierten Analyse sind die Bestätigung der Wirksamkeit von Fedratinib in der JAKARTA2-Studie, indem Intention-to-Treat (ITT) Analyseprinzipien für alle behandelten Patienten angewendet wurden [Harrison 2020].

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

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

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

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

Sicherheit:

Häufige unerwünschte Ereignisse vom Grad 3-4 waren Anämie (37 [38%] von 97 Patienten) und Thrombozytopenie (21 [22%] von 97), wobei 18 (19%) Patienten die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen. 7 (7%) Patienten starben während der Studie, aber keiner der Todesfälle stand im Zusammenhang mit dem Arzneimittel. In anderen Fedratinib-Studien führten verdächtige

Fälle von Wernicke-Enzephalopathie zum Studienabbruch. [Harrison 2017] In der Re-Analyse war das Auftreten von unerwünschten Ereignissen vergleichbar wie in der ersten Analyse.

Harrison et al., Fedratinib Improves Myelofibrosis-related Symptoms and Health-related Quality of Life in Patients with Myelofibrosis Previously Treated with Ruxolitinib: Patient-reported Outcomes from the Phase II JAKARTA2 Trial; HemaSphere (2021) 5:5(e562).

In dieser separaten Publikation wurde die Lebensqualität der Studienteilnehmer aus der JAKARTA-2-Studie weiter beschrieben mittels dem «modified Myelofibrosis Symptom Assessment Form» (MFSAF) und dem EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen.

- MFSAF beinhaltet 6 Haupt Myelofibrose Symptome: Nachtschweiss, Juckreiz (Pruritus), abdominale Beschwerden, Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite, frühes Sättigungsgefühl, Knochen- oder Muskelschmerzen
 - Im 6. Behandlungszyklus erreichten 27 % aller randomisierten Patienten ein Ansprechen auf die Symptome mittels modifiziertem MFSAF-Test.
- Zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes wurde die visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions (EQ-5D-VAS) herangezogen. Die EQ-5D-VAS ist eine Skala von 0 bis 100, auf der die Patientinnen und Patienten ihren Gesundheitszustand einschätzen. Dabei entspricht ein Wert von 0 dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand.

In der Responder-Analyse im Behandlungszyklus 6 haben 44% der Patienten eine klinisch bedeutende Verbesserung gegenüber der Baseline beim «global health status/QoL Score» erreicht, 40% der Patienten zeigten keine bedeutsame Veränderung (i.e., < 10 Punkte Veränderung zum Baseline Score) und 17% haben eine bedeutsame Verschlechterung gezeigt (einer Verschlechterung von ≥ 10 Punkten).

Studie 2

Gupta et al., 1711 Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients with Primary (P), Post-Polycythemia Vera (Post-PV), and Post-Essential Thrombocythemia (Post-ET) Myelofibrosis (MF) Previously Treated with Ruxolitinib: Primary Analysis of the FREEDOM Trial (Abstract 1711, ASH 2022)

Poster präsentiert am ASH 2022

Die Studie ist eine einarmige, multizentrische open-label Phase-IIIb-Studie, in der 38 Patienten mit einer primären Myelofibrose (PMF), Post Polycythemia Vera (PV) Myelofibrose oder post Essentielle Thrombocythemia (ET) eingeschlossen wurden. Die laufende Phase-3b-Studie FREEDOM (NCT03755518) untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit von Fedratinib bei Patienten mit einer Myelofibrose (MF), die zuvor mit Ruxolotinib (RUX) behandelt wurden.

Patienten, die resistent gegenüber RUX waren, mussten eine vorherige RUX-Therapie von ≥ 3 Monaten und bei intoleranten Patienten ≥ 28 Tagen haben.

Die Studie umfasste 3 Phasen: Screening, Behandlung (einschliesslich einer 30-tägigen Nachuntersuchung nach der letzten Dosis) und Überlebensnachbeobachtung.

Dosierung:

Anfangsdosis: 400 mg einmal pro Tag für sechs aufeinanderfolgende 28-tägige Zyklen. Patienten, die nach sechs Zyklen weiterhin von der Behandlung profitierten, konnten die Behandlung fortführen bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis eine inakzeptable Toxizität auftrat.

Follow-up wurde für 12 Monate nach Ende der Behandlung durchgeführt.

In der Studie wurden Strategien zur Nebenwirkungsminderung eingeführt:

- Prophylaktische Behandlungen von Erbrechen
- Symptomatische Behandlung von Durchfall
- Monitorierung der Thiaminwerte
- Fedratinib Dosierungsanpassungen
- Verabreichung von Fedratinib zusammen mit Nahrung
- Screening auf Anzeichen einer Enzephalopathie

Der primäre Endpunkt war das Ansprechen der Milz (der Anteil der Patienten mit einer ≥35%igen Reduktion des Milzvolumens gegenüber dem Ausgangswert) am Ende vom Behandlungszyklus 6.

35 Patienten konnten für die Auswertung des primären Endpunktes einbezogen werden. In 9 Patienten wurde der primäre Endpunkt erreicht mit einer Milzreduktion von $\geq 35\%$, welche mittels MRI oder CT am Ende von Behandlungszyklus 6 gemessen wurde.

In 4 Patienten fehlte die Auswertung des 6. Behandlungszyklus, jedoch konnte eine $\geq 35\%$ ige SVRR (spleen volume response rate) basierend auf dem letzten Beobachtungseintrag vermerkt werden. Weitere 3 Patienten zeigten eine $\geq 35\%$ ige SVR vor dem 6. Behandlungszyklus.

Sekundäre Endpunkte wurden folgendermassen definiert:

- Anteil der Patienten mit einer $\geq 50\%$ igen Reduktion der tastbaren Milzlänge gegenüber dem Ausgangswert
- Symptomansprechrates: Anteil an Patienten, die eine $\geq 50\%$ ige Reduktion des Gesamtsymptom-Scores (TSS; Total Symptom Score) vom Ausgangswert aufwiesen, gemessen anhand des modifizierten Myelofibrose Symptom Assessment Form-Tagebuchs (MFSAF) v4.0
- Dauer der Aufrechterhaltung einer $\geq 35\%$ igen Reduktion des Milzvolumens gegenüber dem Ausgangswert
- Risikominimierungsstrategien für gastrointestinale Nebenwirkungen, Neurotoxizität und Wernicke-Enzephalopathie (WE)

Zusammenfassend der wichtigsten sekundären Endpunkte zeigten bei der Beurteilung des Ansprechens der Milz durch Palpation 6 Patienten ein Ansprechen beim 6. Behandlungszyklus und 25 Patienten zeigten eine $\geq 50\%$ ige Reduktion der Milzgrösse durch Palpation zu einem beliebigen Zeitpunkt. Weder die mediane Ansprechdauer der Milzvolumenreduktion gemessen mittels MRI/CT noch mittels Palpation wurden in dieser Studie erreicht. Die Symptomansprechrates lag am Ende vom 3. Behandlungszyklus bei 58,3% und am Ende des 6. Behandlungszyklus bei 44,4%.

Bei 17 Patienten wurde die Behandlung aufgrund von TEAEs (treatment-emergent adverse events) unterbrochen, bei 9 Patienten wurde dies im Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt. Bei 6 Patienten wurde die Behandlung abgebrochen aufgrund von TEAEs.

Die am häufigsten auftretenden TEAEs des Grades 3/4 waren Anämie (39,5%) und Thrombozytopenie (23,7%).

Bei 6 Patienten wurden nach der anfänglichen Behandlung Abfälle des Thiaminspiegels unter die untere Grenze des Normalwerts (70 nmol/L) nach der Erstbehandlung berichtet; alle Fälle wurden durch eine Thiamin-Supplementierung behandelt. Bei keinem Patienten musste Fedratinib aufgrund niedriger Thiaminwerte abgesetzt werden. Es wurde keine Wernicke-Enzephalopathie (WE) berichtet.

Es gab 2 Todesfälle während der Behandlung und 7 während der Nachbeobachtung; keiner stand im Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Sicherheit / Verträglichkeit

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

Es wurde das Auftreten von Enzephalopathien, speziell Wernicke Enzephalopathien, berichtet, die eine schwere und ebenfalls tödliche Nebenwirkung ist. Im neu eingereichten Poster von Gupta et al. (2022) wurden erste Daten in einer kleinen Patientenpopulation eingereicht, bei denen Risikominimierungsstrategien eingeführt wurden. In dieser Population traten keine neuen Fälle mit Wernicke Enzephalopathie auf. Die Anzahl der Patienten ist noch gering und die Daten sind nicht peer-reviewed, so dass diese Studie aktuell nur deskriptiv ist.

FDA Risk Assessment – 07. August 2019

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

In der Fachinformation von INREBIC (Stand Dezember 2022) wird vor dem Risiko einer Enzephalopathie, speziell Wernicke Enzephalopathie, gewarnt.

Bei Patienten, die mit Inrebic behandelt wurden, traten schwerwiegende und tödliche Fälle von Enzephalopathien, einschliesslich Wernicke-Enzephalopathie, auf.

Die Wernicke-Enzephalopathie ist ein neurologischer Notfall, der durch einen Mangel an Thiamin (Vitamin B1) hervorgerufen wird. Anzeichen und Symptome einer Wernicke-Enzephalopathie sind u.a. Ataxie, Veränderungen des psychischen Zustandes und Ophthalmoplegie (z.B. Nystagmus, Diplopie). Jede Veränderung des psychischen Zustandes, Verwirrtheit oder Gedächtnisstörungen sollten den Verdacht auf eine mögliche Enzephalopathie, einschliesslich Wernicke-Enzephalopathie, nahelegen und Anlass zu einer vollständigen Abklärung mit neurologischer Untersuchung, Messung der Thiamin-Spiegel und Untersuchung mittels bildgebender Verfahren sein (siehe die Rubriken «Dosierung/Anwendung» und «Unerwünschte Wirkungen»).

Der G-BA (Stand 15.06.2021) schätzt die Sicherheit basierend auf der JAKARTA- UND JAKARTA2-Studie folgendermassen ein:

Statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Gesamtraten an UE traten in der Studie JAKARTA ausschliesslich für schwere UE zuungunsten von Fedratinib auf. Allgemein war das Sicherheitsprofil zwischen Behandlungs- und Kontrollarm nicht ausgeglichen. Numerisch wurden häufiger UE im Fedratinib- als im Placebo-Arm berichtet. Das Verzerrungspotential des Endpunkts wird für die Studie JAKARTA als gering und für die Studie JAKARTA 2 als hoch bewertet.

Medizinische Leitlinien

Onkologie 2023 –onkologie2023.eu; 18.04.2023 (Stand Apr. 2023)

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

Seit 2021 ist zudem Fedratinib für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Pat. mit Myelofibrose zugelassen (mit Ruxolitinib vorbehandelt oder nicht mit JAK-Inhibitor vorbehandelt).

7	Ruxolitinib	5–25	mg	p. o.	2 x tgl.
Anfangsdosis 5 mg 2 x tgl. bei Thrombozyten 50 000–100 000/µl, 15 mg 2 x tgl. bei 100 000–200 000/µl, 20 mg 2 x tgl. bei > 200 000/µl. Weitere Dosisanpassung nach Thrombozyten- und Neutrophilenzahl; max. Dosis 25 mg 2 x tgl.					
8	Fedratinib	400	mg	p. o.	1 x tgl.
Cave: Vor Tx: Thiamin (Vit. B1)-Spiegel bestimmen, Beginn erst bei normwertigem Thiamin! Weitere Hinweise → Fachinfo.					

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

Alternative Therapieoptionen: Prednisolon (Start mit 0,5 mg/kg/d, off-label), Lenalidomid (10 mg/d, off-label), Pomalidomid (0,5–2 mg/d, off-label) oder Thalidomid (50 mg/d, off-label) ± Prednisolon (0,25 mg/d).

Bei Anämie Versuch mit Erythropoetin (10 000 E 3 x/Wo., mind. 2 Mon., off-label). Bei Thrombozytose HU oder Anagrelid (off-label) und zusätzlich ASS. Bei grosser Milz u/o Leukozytose HU statt Anagrelid. In Ausnahmefällen Splenektomie, z. B. bei symptomatischer Splenomegalie (Magenkompression), hohem Transfusionsbedarf u/o Thrombopenie im Rahmen eines Hypersplenie-Syndroms oder einer refraktären hämolytischen Anämie.

Stammzelltransplantation: Geeignete Pat. mit schlechter Prognose (z. B. Int-2 oder Hochrisiko nach DIPPS oder MIPSS70+ Score, s. u.) sollten in einem Transplantationszentrum zur allogenen SZT vorgestellt werden.

Onkopedia.com – Dezember 2021 (Stand Apr. 2023)

*'Fedratinib, ein JAK2- und FLT3-Inhibitor wurde in Europa auf der Basis der Daten der Phase III JAKARTA und JAKARTA-2 Studien zugelassen [38, 39]. Fedratinib zeigte eine klinisch bedeutsame Reduktion des Milzvolumens und der Symptomatik bei Patient*innen, deren Erkrankung unter Ruxolitinib progredient verlief (JAKARTA-2) oder die noch keinen JAK-Inhibitor erhalten hatten (JAKARTA). Als schwere Nebenwirkungen traten im klinischen Entwicklungsprogramm, das insgesamt 608 Proband*innen einschloss, acht schwere Verdachtsfälle von Wernicke-Enzephalopathien auf, von denen einer tödlich verlief. Allerdings blieb in der Reanalyse dieser Daten nur ein eindeutiger Fall von Wernicke-Enzephalopathie übrig, so dass diese Komplikation in der Rückschau ein eher seltenes Ereignis darstellt. Ursächlich wird ein Zusammenhang mit Malnutrition und Thiaminmangel diskutiert.*

*Fedratinib wird angewendet für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die mit Ruxolitinib vorbehandelt waren oder bisher keinen anderen JAK-Inhibitor erhalten hatten [40]. Die empfohlene Dosis von Fedratinib beträgt 400 mg/Tag (siehe Anhang Therapieprotokolle). Der Beginn einer Behandlung mit Fedratinib wird bei Patient*innen mit einem Ausgangswert der Thrombozytenzahl von unter $50 \times 10^9/l$ und einer Neutrophilenzahl von unter $1 \times 10^9/l$ nicht empfohlen. Es wird dringend empfohlen, die Fachinformation zu beachten und den Thiaminspiegel vor Beginn der Behandlung mit Fedratinib zu normalisieren und während der Behandlung regelmäßig und wie klinisch angezeigt zu beurteilen. Häufige Nebenwirkungen sind Anämie und Thrombozytopenie sowie Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit und Muskelkrämpfe.'*

Myeloproliferative Neoplasms, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Publication Sept 2022

'Fedratinib is a potent and selective JAK2 and FLT3 inhibitor approved by the FDA for the treatment of intermediate-2 or high-risk MF as determined by IPSS, based on the results of the randomized phase III intermediate-2 or high-risk MF as determined by IPSS, based on the results of the randomized phase III JAKARTA trial, as well as the nonrandomized phase II JAKARTA-2 trial, which evaluated efficacy in patients with ruxolitinib-resistant or ruxolitinib-intolerant intermediate-1, intermediate-2, or high-risk MF.'

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

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

EMA Orphan Maintenance Assessment Report – 03.03.2021

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

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

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

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

BAT may indicate that the efficacy is not expected to be of value compared to other available treatment options. Therefore, taken together, the claims of significant benefit of fedratinib in the ruxolitinib pre-treated patients was accepted.'

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die Zulassung von Swissmedic für Inrebic ist befristet bis zum 31.12.2023.

Die deskriptiven Daten aus der Phase-3b-Freedom-Studie geben einen Hinweis, dass das Milzvolumen bei Patienten mit MF mit INREBIC reduziert werden konnte, was ebenfalls in der JAKARTA2-Studie gezeigt wurde. Für Patienten, die resistent oder intolerant gegenüber Ruxolitinib sind, stellt INREBIC eine Alternative in der Behandlung dar. Das Toxizitätsprofil von INREBIC sollte weiterhin bei der Therapie beachtet werden. Direkte Vergleichsstudien zu anderen Zytostatika in der Myelofibrosebehandlung fehlen weiterhin.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen befristet zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Dosierung laut Fachinformation:

'Die Behandlung mit Inrebic sollte nur unter Aufsicht von Ärzten initiiert und überwacht werden, die in der Anwendung von Krebsmedikamenten erfahren sind.

Vor Beginn der Behandlung

Patienten, die vor Beginn der Inrebic-Behandlung mit Ruxolitinib behandelt werden, müssen die Ruxolitinib-Behandlung stufenweise ausschleichen und absetzen.

Folgende Blutuntersuchungen sind vor Beginn der Inrebic-Behandlung und in regelmässigen Abständen während der Behandlung sowie beim Vorliegen einer entsprechenden klinischen Indikation durchzuführen (siehe Rubrik «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

- *Thiamin (Vitamin B1)-Spiegel*
- *Vollständiges Blutbild mit Thrombozyten*
- *Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN) und Kreatinin*
- *Leberwerte*
- *Amylase und Lipase*

Bei Patienten mit Thiaminmangel darf nicht mit Inrebic begonnen werden; Thiamin muss vor dem Behandlungsbeginn supplementiert werden. Der Beginn einer Behandlung mit Inrebic wird bei Patienten mit einem Ausgangswert der Thrombozytenzahl von $< 50 \times 10^9/l$ und einer ANC von $< 1,0 \times 10^9/l$ nicht empfohlen.

Bei Patienten mit einer Ausgangsthrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9/l$ beträgt die empfohlene Dosierung von Inrebic 400 mg (4 x 100 mg) oral einmal täglich.

Inrebic kann zu einer Mahlzeit oder unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden. Die Einnahme mit einer fettreichen Mahlzeit kann die Häufigkeit von Übelkeit und Erbrechen verringern.

Es wird empfohlen, in den ersten 8 Wochen der Behandlung prophylaktische Antiemetika gemäss lokaler Praxis zu verwenden und danach wie klinisch indiziert fortzusetzen (siehe Rubrik «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Wird die Einnahme einer Dosis Inrebic versäumt, ist die nächste geplante Dosis am darauffolgenden Tag einzunehmen. Es sollten keine zusätzlichen Kapseln eingenommen werden, um die versäumte Dosis auszugleichen.'

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

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA- 03/03/2021

'Inrebic has been shown to reduce spleen size in patients with myelofibrosis who had not been treated

with JAK inhibitors before and in those who had previously been treated with ruxolitinib. Reduction in spleen size and associated symptoms is considered of major clinical relevance for patients with myelofibrosis. In terms of safety, side effects of Inrebic are considered manageable. The European Medicines Agency therefore decided that Inrebic's benefits are greater than its risks and it can be authorised for use in the EU.'

FDA - Cross Discipline Team Leader Review

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

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

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

Beurteilung ausländischer Institute

IQWiG – Rapid Report (15.06.2021)

'In der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde festgestellt, dass die Studie JAKARTA mit deutlichen Unsicherheiten und Limitationen behaftet ist. Die Studie liefert keine vergleichenden Daten zwischen Fedratinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ruxolitinib. Eine relevante Unsicherheit bestand zudem insbesondere dahingehend, dass die Studie aufgrund von Verdachtsfällen von Wernicke-Enzephalopathien vorzeitig abgebrochen werden musste. Aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs und der damit einhergehenden verkürzten Beobachtungszeit liegen keine aussagekräftigen Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Auf Basis der vorliegenden Informationen kann derzeit keine Quantifizierung des Zusatznutzens von Fedratinib im Vergleich zu Ruxolitinib erfolgen. Aussagekräftige vergleichende Daten zur Mortalität sowie zur Dauer der Therapieeffekte liegen nicht vor. Diskutiert wird, dass die Wirksamkeit der Ruxolitinib-Therapie nach ca. 3 Jahren abnimmt [6,7]. Für die Untersuchung der Langzeiteffekte sind vergleichende Daten zwischen Fedratinib und Ruxolitinib mit einer entsprechend langen Beobachtungszeit notwendig. Darüber hinaus kann sich ein möglicher Unterschied zwischen den beiden Wirkstoffen insbesondere in den UE-Endpunkten zeigen (postuliert wird hier ein möglicher Effekt bei der Infektionsrate).'

G-BA – Nutzenbewertung (15.06.2021)

Zusammenfassende Einschätzung zur Mortalität

Für die Studie JAKARTA 2 ist eine Interpretation und Bewertung des Anteils an Verstorbenen aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Die Mortalität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt wird als hoch bewertet. Bei Personen, die die Behandlung vorzeitig abbrechen, erfolgte die Nachbeobachtung auf das Überleben telefonisch ab dem Zeitpunkt des Therapieabbruchs alle 3 Monate bis zu 2 Jahre und nach 2 Jahren alle 6 Monate bis zum Tod. Unklar ist, weshalb trotz erst späteren Studienabbruchs am 18.11.2013 keine weiteren Auswertungen eingereicht wurden, die ein längeres Follow-up für das Gesamtüberleben erlauben.

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität unterliegen einem hohen Verzerrungspotential. Aufgrund der niedrigen Rücklaufquoten, welche ausschließlich bis Ende von Zyklus 4 bei über 70 % lagen, werden die Auswertungen für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Die post hoc eingereichte Responderereigniszeitanalysen für die Respondereschwelle ≥ 10 Punkte der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 für die Studie JAKARTA 2 erlaubt keine Interpretation und Bewertung aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und aufgrund des hohen Zensierungsanteils.

Beide Studien wurden vorzeitig abgebrochen. Nach dem Auftreten von Ereignissen von Wernicke Enzephalopathien im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms von Fedratinib, verhängte die FDA am 15.11.2013 ein Moratorium („Clinical Hold“) für Fedratinib. In Konsequenz wurden alle klinischen Entwicklungsprogramme am 18.11.2013 vom pU beendet. Gemäß Protokollamendment 4 beendeten alle Personen daraufhin dauerhaft die Fedratinib-Behandlung. Alle zuvor mit Fedratinib-behandelten Personen erhielten weltweit die Möglichkeit, für mindestens 90 Tage eine Thiamin-Supplementierung zu erhalten und wurden nach Beginn der Thiamin-Supplementierung für 90 ± 3 Tage auf ihre Sicherheit hin beobachtet.

Dieser Zeitraum wurde als "Thiamin-Supplementierungszeitraum" bezeichnet. Nach Bereitstellung zusätzlicher Sicherheits-Analysen von Seiten des pU wurde der „Clinical Hold“ am 18.08.2017 von der FDA aufgehoben.'

NICE – Stand 16. Dezember 2021

'1 Recommendations

1.1 Fedratinib is recommended for use within the Cancer Drugs Fund as an option for treating disease-related splenomegaly or symptoms of primary myelofibrosis, post-polycythaemia vera myelofibrosis or post-essential thrombocythaemia myelofibrosis in adults. It is recommended only if:

- they have previously had ruxolitinib and*
- the conditions in the managed access agreement for fedratinib are followed.*

1.2 This recommendation is not intended to affect treatment with fedratinib that was started in the NHS before this guidance was published. People having treatment outside this recommendation may continue without change to the funding arrangements in place for them before this guidance was published, until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.

Why the committee made these recommendations

Most people with higher-risk myelofibrosis have ruxolitinib, and continue having it even if their disease does not fully respond, or stops responding. After ruxolitinib is stopped, people can have best available therapy, which includes chemotherapy, radiation therapy, splenectomy or red blood cell transfusion. The company proposes that fedratinib would only be used after ruxolitinib, which is more restrictive than its marketing authorisation.

Clinical trial evidence for people who have stopped ruxolitinib suggests that fedratinib improves myelofibrosis symptoms and reduces spleen size. However, this evidence is uncertain because fedratinib was not compared with best available therapy and some people did not finish the trial. Fedratinib has been compared indirectly with best available therapy using evidence from other studies. There is further uncertainty because of some differences between the trial populations in the indirect comparison. Also, it is unclear how much longer people having fedratinib live compared with best available therapy, and this has a large effect on the cost-effectiveness results. There is also uncertainty around how many people would continue having fedratinib if their disease does not fully respond, or stops responding.

Fedratinib does not meet NICE's criteria to be considered a life-extending treatment at the end of life based on the evidence currently available. The cost-effectiveness estimates for fedratinib compared with best available therapy are uncertain because of limitations in the data. Because some of these estimates are higher than what NICE normally considers an acceptable use of NHS resources, fedratinib cannot be recommended for routine use in the NHS. Collecting more data on overall survival and treatment duration will reduce the uncertainty in the evidence. Therefore, fedratinib is recommended for use in the Cancer Drugs Fund.'

SMC – Stand Februar 2023

'Fedratinib (Inrebic®) is accepted for use within NHSScotland.

Indication under review: for the treatment of disease-related splenomegaly or symptoms in adult patients with primary myelofibrosis, post polycythaemia vera myelofibrosis or post essential thrombocythaemia myelofibrosis who are Janus Associated Kinase (JAK) inhibitor naïve or have been treated with ruxolitinib.

Fedratinib provides an additional treatment choice in the therapeutic class of JAK inhibitors.

Another medicine within this therapeutic class has been accepted via the orphan medicine process.

This advice applies only in the context of an approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) arrangement delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or a PAS/ list price that is equivalent or lower.'

NCPE – Stand 20. Januar 2022

'Fedratinib (Inrebic®) is indicated for the treatment of disease-related splenomegaly or symptoms in adults with primary myelofibrosis, post-polycythaemia vera myelofibrosis or post-essential thrombocythaemia myelofibrosis who are JAK inhibitor-naïve or have been treated with ruxolitinib. A full HTA is not recommended. The NCPE recommends that fedratinib not be considered for reimbursement at the submitted price.'

HAS – Stand 04. Februar 2022

'Le service médical rendu par INREBIC (fédratinib) est modéré dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez les patients adultes atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocythémie essentielle chez les patients qui ont été traités par ruxolitinib. La Commission considère qu'INREBIC (fédratinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie actuelle incluant JAKAVI (ruxolitinib) pour le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez les patients adultes atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocythémie essentielle et naïfs d'inhibiteur de JAK.'

TLV – Stand 27. August 2021

'Das TLV hat eine Kostenminimierungsanalyse durchgeführt, in der die Kosten der Behandlung mit Inrebic mit den Kosten von Jakavi verglichen wurden. Das TLV hält die Kosten für Inrebic für angemessen.'

Auf dieser Grundlage beschließt das TLV, dass Inrebic für die Behandlung von Patienten mit Myelofibrose mit mittlerem Risiko-2 oder hohem Risiko, die zuvor noch nicht mit JAK-Inhibitoren behandelt wurden, in die Hochkostenversorgung mit begrenztem Zuschuss aufgenommen werden sollte.'

INESSS – November 2021

'Indication reconnue pour le paiement

- *pour le traitement de la splénomégalie associée à la myélofibrose primitive, à la myélofibrose consécutive à une polycythémie vraie ou à une thrombocythémie essentielle, chez les personnes présentant :*
 - *une rate palpable à 5 cm ou plus sous le rebord costal gauche, accompagnée d'une imagerie de base;*
 - et*
 - *une maladie de risque intermédiaire 2 ou élevé selon l'IPSS (système international de score d'évaluation du pronostic);*
 - et*
 - *un statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2.*

La durée maximale de chaque autorisation est de 6 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par la réduction importante de la splénomégalie, confirmée par imagerie ou par l'examen physique et par l'amélioration de la symptomatologie chez les patients symptomatiques initialement.

Il est à noter que le fédratinib n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un inhibiteur des janus kinases utilisé pour le traitement de la splénomégalie associée à la myélofibrose.'

EuNetHTA, Australien: keine Beurteilungen publiziert

Medizinischer Bedarf

Es gibt sehr begrenzte Möglichkeiten für die Behandlung der Myelofibrose. Sie kann einzig durch eine

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

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

Beurteilung der Zweckmässigkeit

In der JAKARTA-2-Studie konnte gezeigt werden, dass INREBIC das Milzvolumen bei Ruxolitinib-resistenten und -intoleranten Patienten reduzieren konnte. Im Zusammenhang mit einer INREBIC Behandlung wurden über das Auftreten von Enzephalopathien, speziell Wernicke Enzephalopathien berichtet, die eine schwere und ebenfalls tödliche Nebenwirkung ist. Die deskriptiven Daten aus der Phase-3b-Freedom-Studie geben einen Hinweis, dass eine Strategie zur Minderung der Nebenwirkung unter anderem auch ein Monitoring der Thiamin-Werte die Verträglichkeit und das Risiko von Wernicke Enzephalopathien mit INREBIC vorbeugen bzw. verbessern könnte.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- für die befristete Aufnahme ohne TQV,
- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 14. Juni 2023, Preisen aus 8 Referenzländern (A, B, D, DK, F, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.01/Euro, Fr. 1.18/GBP, Fr. 0.1351/DKK und Fr. 0.0947/SEK. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
Hartkapseln, 100 mg, 120 Stück	Fr. 4'444.41

- zu Preisen von:

Hartkapseln, 100 mg, 120 Stück	Fr. 4'444.41
--------------------------------	--------------

- mit einer Limitierung:

«Befristete Limitierung bis 31.12.2023

Folgende Therapien bedürfen der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes:

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

- mit primärer Myelofibrose oder

- mit sekundärer Myelofibrose als Komplikation von Polycythaemia vera oder Essentieller Thrombozythämie mit intermediärem oder hohem Risiko angewendet.

Nicht in Kombination mit Ruxolitinib.

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

Die Zulassungsinhaberin Bristol-Myers Squibb SA vergütet die ersten 3 bezogenen Packungen Inrebic für Patienten, welche nach dem 01. Juli 2023 erstmalig mit Inrebic behandelt werden, auf Auf-

forderung desjenigen Krankenversicherers, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, zum aktuellen Fabrikabgabepreis vollständig zurück. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zum Fabrikabgabepreis zurückgefordert werden.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 21260.01»

- mit folgenden Auflagen:
 - Im Rahmen des zusätzlichen Vorleistungsmodells erstattet die Bristol-Myers Squibb SA dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war auf deren erste Aufforderung, die ganzen Therapiekosten während den ersten 3 Monate (im ersten Jahr des Therapiebeginns) vollständig zurück.
 - Bei einer definitiven Zulassung von Swissmedic entfallen in der Regel vorgängig verfügte Vorleistungsmodelle. Das BAG behält sich vor gegebenenfalls weitere Auflagen, Bedingungen oder Änderungen zu verfügen, die aufgrund des Zulassungsentscheides von Swissmedic vom BAG als erforderlich angesehen werden.
 - Die Bristol-Myers Squibb SA verpflichtet sich dem BAG jährlich per Stichdatum 31. Dezember bis Ende April des darauffolgenden Jahres und im Rahmen des Gesuchs um Neuaufnahme vor Ablauf der Befristung die Anzahl und Höhe der getätigten Rückerstattung pro Krankenversicherer zusammen mit den Umsatzzahlen, beglaubigt von ihrer externen Revisionsstelle zu melden.
 - Parteien in anderweitigen Preisfestsetzungsverfahren (Aufnahme/Änderungen der SL) können vom BAG auf Verlangen ohne vorgängige Anhörung der Zulassungsinhaberin soweit erforderlich Einsicht in die Berechnung der Wirtschaftlichkeit aus vorstehender Erwägung in Kapitel 2.3.5 der Verfügung, sowie Angaben zum wirtschaftlichen Preis gewährt werden. Das BAG informiert die anfragende Partei, dass diesbezügliche Informationen über Arzneimittel anderer Zulassungsinhaberinnen vertraulich zu behandeln sind. Für Zuwiderhandlungen anderer Zulassungsinhaberinnen übernimmt das BAG keinerlei Haftung.
 - Swissmedic hat INREBIC befristet bis zum 31. Dezember 2023 zugelassen. Die Zulassungsinhaberin hat möglichst früh, spätestens jedoch bis zum 20. November 2023 die Zulassungsentscheide von Swissmedic bezüglich einer unbefristeten Zulassung bzw. einer Verlängerung der befristeten Zulassung einzureichen. Das BAG ist ebenfalls zu informieren, wenn es eine Verzögerung im Zulassungsprozess gibt bzw. die Frist vom 20. November 2023 nicht eingehalten werden kann. Das BAG behält sich vor gegebenenfalls weitere Auflagen, Bedingungen oder Änderungen zu verfügen, die aufgrund des Zulassungsentscheides von Swissmedic vom BAG als erforderlich angesehen werden. Sollte von Swissmedic keine relevanten Änderungen vorgenommen werden, verlängert sich die SL-Aufnahme automatisch bis 30. Juni 2025 bzw. bis zum Ende der Gültigkeitsdauer der Swissmedic-Zulassung falls diese vorher ablaufen sollte. Im Falle einer fehlenden Verlängerung der Zulassung durch Swissmedic oder bei Nichteinreichen der erforderlichen Dokumente wird INREBIC per 01. Januar 2024 aus der SL gestrichen.
 - Die Aufnahme erfolgt voraussichtlich befristet bis zum 30. Juni 2025. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung (6 Monate vor Ablauf) ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von INREBIC einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Dezember 2023.