

# Unsere Informationen zu Inrebic®

Inrebic ist ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel zur Behandlung von Myelofibrose bei Erwachsenen, die eine vergrößerte Milz oder andere Krankheitssymptome haben. Inrebic wurde im Februar 2021 von der Europäischen Arzneimittelagentur EMA zugelassen und kann seitdem verschrieben werden.

Inrebic kann bei drei Arten von Myelofibrose eingesetzt werden:

1. bei primärer Myelofibrose
2. bei Myelofibrose nach Polycythaemia vera (Post-PV-MF)
3. bei Myelofibrose nach essentieller Thrombozythämie (Post-ET-MF)

Inrebic kann sowohl bei Patienten eingesetzt werden, die bisher nicht mit Arzneimitteln, den so genannten Januskinase-Hemmern (JAK), behandelt wurden, als auch bei Patienten, die bereits den JAK-Hemmer Jakavi® (Ruxolitinib) eingenommen haben. Inrebic ist nach 10 Jahren neben Jakavi das zweite Medikament, das für die Behandlung der Myelofibrose und ihrer Symptome zugelassen wurde.

## Wirkung

Die genaue Entstehung der Myelofibrose ist nach wie vor unklar. Veränderungen der Stammzellen (Mutationen) führen zu einer Störung der Blutbildung und zur Verfaserung des Knochenmarks. Als Folge vergrößern sich unter anderem Leber und Milz. Fedratinib, der Wirkstoff in Inrebic, blockiert ein Enzym, das als JAK2 bekannt ist und an der Produktion und dem Wachstum von Blutzellen beteiligt ist. Inrebic oder Jakavi werden deshalb JAK-Inhibitoren genannt. Durch die Blockierung von JAK2 reduziert Inrebic die erhöhte Produktion von Blutzellen und verringert so die Symptome der Krankheit, auch die Milz kann wieder schrumpfen.

## Dosierung

Inrebic wird oral als Tablette eingenommen, empfohlen wird eine Tagesdosis von 400 mg. Die Behandlung sollte solange fortgeführt werden, wie die Patienten klinischen Nutzen daraus ziehen. Dosisanpassungen können bei Auftreten von Nebenwirkungen in Betracht gezogen werden. Patienten, die eine Tagesdosis von 200 mg nicht vertragen, sollten Inrebic komplett absetzen. Patienten, die vor Inrebic mit Jakavi behandelt wurden, sollten Jakavi – wenn klinisch möglich – gemäß der zugehörigen Fachinformation zuerst „ausschleichen“ und dann absetzen.

## Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen von Inrebic, die mehr als 1 von 10 Personen betreffen können, sind Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) und Thrombozytopenie (niedrige Anzahl von Blutplättchen). Die häufigsten schweren Nebenwirkungen, die bis zu 1 von 10 Personen betreffen können, sind Anämie und Durchfall. Inrebic wird nicht empfohlen bei Patienten mit Thrombozyten unter  $50 \times 10^9/l$  und/oder einer absoluten Anzahl an neutrophilen Granulozyten (einer bestimmten Art von weißen Blutzellen) unter  $1,0 \times 10^9/l$ . Inrebic darf nicht von schwangeren Frauen eingenommen werden.

Das Auftreten einer sogenannten Wernicke Enzephalopathie, einer gefährlichen neurologischen Erkrankung, welche auf einem Mangel an einem Vitamin beruht, ist zwar sehr selten, aber nicht ganz ausgeschlossen. Deshalb sollten vor und während der Behandlung mit Inrebic ein großes Blutbild erstellt werden und die Leberwerte sowie Thiamin (Vitamin B1), Amylase/Lipase, Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN) und Kreatinin (Nierenwerte) erhoben werden. Bei Patienten mit Thiaminmangel sollte die Behandlung erst begonnen werden, wenn die Thiaminspiegel aufgefüllt worden sind.

Die Auflistung aller berichteten Nebenwirkungen und Einschränkungen ist der Packungsbeilage zu entnehmen.



## Entwicklungsgeschichte

Inrebic, Wirkstoff ist Fedratinib, hat eine wechselvolle Geschichte: 2008 begann Sanofi® mit Studien. Fedratinib wurde mit einem Placebo verglichen und die beste Dosierung gesucht. 2013 stoppte die amerikanische Zulassungsbehörde FDA die Studien, nachdem wenige Teilnehmer eine Wernicke-Enzephalopathie, eine seltene Gehirnerkrankung, entwickelt hatten. Drei Jahre später nahm die Firma Impact Biomedicines®, die die Rechte an Fedratinib erworben hatte, die Forschung wieder auf. Man nahm an, dass die Wernicke-Erkrankung andere Gründe hatte, vermutet wurde ein Vitamin-B1-Mangel. 2018 übernahm Celgene® Impact Biomedicines. Die von Celgene vorgelegten Studienergebnisse von 2012 führten schließlich 2019 in den USA und 2021 in Europa zur Zulassung von Inrebic.

## Studien

In den zwei Hauptstudien Jakarta und Jakarta-2 mit Myelofibrose-Patienten zeigte Inrebic seine Wirksamkeit vor allem bei der Reduzierung der Milzgröße. In der Jakarta-Studie wurde Inrebic gegen eine Placebo-Therapie verglichen. Eingeschlossen waren Patienten mit Myelofibrose, die zuvor nicht mit dem JAK-Hemmer Jakavi behandelt worden waren. Inrebic führte zu einer Abnahme der Milzgröße bei etwas mehr als einem Drittel der Patienten in beiden untersuchten Dosisstufen, die Placebothherapie führte nur bei einem Patienten zu einer Verringerung der Milzgröße. Die typischen Symptome einer Myelofibrose wie Nachtschweiß, Juckreiz u. a. wurden ebenfalls bei ca. einem Drittel der Patienten um 50 % reduziert, erfasst wurde dies mit dem MPN-SAF-TSS-Fragebogen.

An der Jakarta-2-Studie nahmen Patienten mit Myelofibrose teil, die bereits mit Jakavi behandelt worden waren. Bei den meisten dieser Patienten hatte Jakavi nicht oder nicht ausreichend gewirkt, oder die Wirkung hatte nachgelassen, oder die Therapie konnte wegen Nebenwirkungen

nicht weitergeführt werden. Auch in dieser Studie zeigte sich bei mehr als einem Drittel der Patienten eine signifikante Reduktion der Milzgröße nach 6 Monaten Einnahme von Inrebic. Aktuell wird Inrebic trotz Zulassung im Rahmen einer weiteren klinischen Studie geprüft, der sogenannten Freedom-2-Studie. Inrebic wird verglichen mit der bestverfügbaren Therapiealternative, bei Patienten, die vorher mit Jakavi behandelt wurden.

## Bewertung durch den G-BA

Seit 2012 war Jakavi das einzige Medikament, das zur Behandlung der Myelofibrose zugelassen war. Mit Inrebic haben Patienten nun eine Alternative. Ob Inrebic dem seit fast zehn Jahren eingesetzten Jakavi überlegen ist, lässt sich aktuell nicht sagen, da beide Substanzen bislang nicht in einer Studie verglichen wurden. Für die Bewertung eines Zusatznutzens lagen dem Gemeinsamen Bundesausschuss nur vergleichende Daten gegenüber Placebo aus 2012 vor. Daraus konnte der G-BA zwar einen Zusatznutzen ableiten, dessen Ausmaß wegen der eingeschränkten Daten aber nicht quantifiziert wurde. Ob es künftig vergleichende Daten zu Inrebic und Jakavi geben wird, ist noch offen.



### Zur Nutzenbewertung von Inrebic durch den G-BA.

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/662/>

Dank an Dr. Susanne Isfort, Uniklinikum Aachen, und an unsere Mitglieder Dieter Wenzel, Armin Dadgar und Werner Zinkand.

Celgene, Impact Biomedicines, Inrebic, Jakavi und Sanofi sind eingetragene, geschützte Handelsnamen. Stand 10/2021