

# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)**

### **Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:**

#### **Fedratinib (Myelofibrose)**

Vom 2. September 2021

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

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

Beschluss wurde durch Nutzenbewertungsverfahren geändert.  
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

## **Fedratinib**

Beschluss vom: 2. September 2021

In Kraft getreten am: 2. September 2021

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 8. Februar 2021):**

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

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

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

#### **1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

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

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

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

#### **Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Fedratinib:**

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

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

#### **Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Fedratinib:**

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

### Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

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

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

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

### Mortalität

| Endpunkt                                                                                                  | Fedratinib<br>400 mg |                                 | Placebo |                                 | Fedratinib vs.<br>Placebo      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------|---------|---------------------------------|--------------------------------|
|                                                                                                           | N                    | Patienten mit<br>Ereignis n (%) | N       | Patienten mit<br>Ereignis n (%) | RR<br>[95 %-KI]<br>p-Wert      |
| <b>Gesamtüberleben</b>                                                                                    |                      |                                 |         |                                 |                                |
| Sicherheits-<br>population -<br>Zusatzanalysen <sup>a</sup><br>(zum Ende von<br>Behandlungs-<br>zyklus 6) | 96                   | 7 (7,3 %)                       | 95      | 12 (12,6 %)                     | 0,58<br>[0,24; 1,40]<br>0,2188 |

### Morbidität

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

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

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Es wurden keine Daten erhoben.

## Nebenwirkungen

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

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

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

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

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

<sup>f</sup> Werte zwischen 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) und 100 (denkbar bester Gesundheitszustand).

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

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

#### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

JAKARTAS2: einarmige Phase II-Studie, Patienten nach Behandlung mit Ruxolitinib

#### Mortalität

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

**Morbidität**

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

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

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

|                                                                       |    |                               |
|-----------------------------------------------------------------------|----|-------------------------------|
| <b>EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen</b>                                |    |                               |
| Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands um $\geq 10$ Punkte |    |                               |
| <b>Globaler Gesundheitsstatus</b>                                     | 93 | 8,1 [4,4; 48,1]<br>48 (51,6)  |
| <b>Körperliche Funktion</b>                                           | 93 | 12,0 [5,4; 23,9]<br>48 (51,6) |
| <b>Rollenfunktion</b>                                                 | 93 | 8,1 [4,3; 12,0]               |

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

### Nebenwirkungen

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

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

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

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

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

ca. 740 – 3590 Patienten

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

ca. 630 – 1690 Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/inrebic-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/inrebic-epar-product-information_de.pdf)

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

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

### 4. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten:

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

und

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

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

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

## II. Inkrafttreten

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

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

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 2. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
Prof. Hecken