

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)
Fedratinib (Neubewertung nach Fristablauf: Myelofibrose)

Vom 21. August 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekostenermittlung	15
4.	Verfahrensablauf	15
5.	Beschluss	17
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	24
B.	Bewertungsverfahren.....	25
1.	Bewertungsgrundlagen	25
2.	Bewertungsentscheidung	25
2.1	Nutzenbewertung	25
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	26
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	27
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	31
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	32
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	32
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	33
5.1	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	33
5.2	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	50
5.3	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	54
5.4	Stellungnahme der DGHO und MPN.....	58

D.	Anlagen	73
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	73

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

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

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Fedratinib (Inrebic) am 12. März 2021 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 2. September 2021 wurde für Patientenpopulation 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) eine Befristung bis zum 1. März 2025 ausgesprochen.

Gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerFO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Inrebic am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerFO am 24. Februar 2025 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

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

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Juni 2025 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G25-11) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Fedratinib (Inrebic) gemäß Fachinformation

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. August 2025):

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 mit Ruxolitinib behandelt wurden.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Fedratinib wie folgt bewertet:

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

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

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf die Daten der Studie FREEDOM2 eingereicht. Bei der FREEDOM2-Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie. Die Studie unterteilte sich in eine mindestens 24-wöchige (6 Zyklen) vergleichende Behandlungsphase, in welcher Fedratinib gegenüber der besten verfügbaren Therapie (Best Available Therapy, BAT) verglichen wurde, gefolgt von einer Nachbeobachtungsphase und einem Survival Follow-up. Als BAT wurde überwiegend Ruxolitinib (77,6 %), Transfusionen mit roten Blutkörperchen (28,4 %) und Hydroxyurea (17,9 %) verwendet. Nach Ende des 6. Zyklus der Behandlungsphase war ein Treatment-Switch für Personen im Kontrollarm von BAT zu Fedratinib möglich, den eine Mehrzahl der Patientinnen und Patienten durchführte. Die Studie wurde in 78 Studienzentren in Europa, Asien und Australien durchgeführt. Studienbeginn war am 9. September 2019.

In die Studie wurden Erwachsene mit Intermediärrisiko-2 oder Hochrisiko-primärer Myelofibrose (MF), Post-Polycythaemia Vera-MF oder Post-Essentielle Thrombozythämie-MF mit Splenomegalie und Symptomen, die zuvor mit Ruxolitinib behandelt wurden, eingeschlossen. Es wurden insgesamt 201 Personen eingeschlossen und 2:1 randomisiert, stratifiziert nach der Milzgröße gemäß Palpation (< 15 cm versus ≥ 15 cm unter dem linken Rippenbogen), Thrombozytenzahl (≥ 50 bis $< 100 \times 10^9/l$ versus $\geq 100 \times 10^9/l$) und der vorangegangenen Ruxolitinib-Behandlung (refraktär/rezidiert versus Unverträglichkeit).

Für die Nutzenbewertung liegt der präspezifizierte Datenschnitt vom 27. Dezember 2022 vor. Dieser Datenschnitt erfolgte, nachdem die letzte randomisierte Person den Zyklus 6 abgeschlossen hatte. Für die Nutzenbewertung werden die Daten der 24-wöchigen Behandlungsphase herangezogen. Primärer Endpunkt der Studie war die Verringerung des Milzvolumens um ≥ 35 %.

Zur Umsetzung der Befristungsaufgaben

Der Erstbewertung lagen für die Patientenpopulation b) die Ergebnisse der einarmigen Studie JAKARTA-2 zugrunde. Gemäß den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 2. September 2021 fand die Befristung ihren Grund darin, dass insgesamt für die Nutzenbewertung aussagekräftige Daten zu patientenrelevanten Endpunkten für mit Ruxolitinib vorbehandelte Patientinnen und Patienten fehlten. Des Weiteren wurde die Studie JAKARTA-2 aufgrund des Auftretens von Wernicke-Enzephalopathien frühzeitig abgebrochen, was zu einer kurzen Beobachtungszeit führte.

Vor dem Hintergrund, dass zum Zeitpunkt des Beschlusses Daten aus der laufenden klinischen Studie FREEDOM2 zum Vergleich von Fedratinib gegenüber BAT erwartet wurden, die für die

Bewertung des Zusatznutzens relevant sein könnten, sollten für die erneute Nutzenbewertung die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten der FREEDOM2-Studie dargelegt werden.

Die Befristungsaufgaben werden als umgesetzt angesehen.

Zu den Studienergebnissen:

Mortalität

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der Todesursache operationalisiert. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Morbidität

Milzansprechen mittels MRT/CT

In der Studie FREEDOM2 stellte das Milzansprechen den primären Endpunkt dar. Die Milzansprechrate war definiert als der Anteil Personen mit einer Milzvolumenreduktion um $\geq 35\%$, gemessen mittels Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT), zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline. Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil für den Fedratinib-Arm.

Symptomatikansprechen mittels MFSAF

Die Symptomatik wurde in der Studie FREEDOM2 mittels des MFSAF v.4.0 (Myelofibrosis Symptom Assessment Form) erhoben. Der MFSAF v. 4.0 umfasst sieben Items zu den krankheitsspezifischen Symptomen Erschöpfung (Abgeschlagenheit, Müdigkeit), Nachtschweiß oder Hitzegefühl, Juckreiz, Beschwerden im Bauchraum (Druckgefühl im Oberbauch), Schmerzen unterhalb des linken Rippenbogens, Völlegefühl schon kurz nach Beginn des Essens und Knochenschmerzen (nicht Gelenk- oder Arthritisschmerzen).

Der Endpunkt war als eine Reduktion $\geq 50\%$ des Gesamtsymptomwertes (Total Symptom Score, TSS) gegenüber des Baselinewerts operationalisiert.

Gemäß dem IQWiG-Methodenpapier ist ab einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite von einer hinreichend sicher spürbaren Veränderung auszugehen (Skalenspannweite des MFSAF-TSS = 70 Punkte, 15 % entspricht 10,5 Punkten). Entsprechend dieser Responseschwelle würde eine Reduktion des MFSAF-TSS um $\geq 50\%$ eine hinreichend sicher spürbare Verbesserung darstellen, wenn der Baselinewert des MFSAF-TSS der Patientinnen und Patienten mindestens 21 Punkte beträgt.

Die Verteilungsdaten zur Baseline im MFSAF-TSS zeigen, dass 25 % der Patientenpopulation sowohl im Kontroll- als auch im Interventionsarm einen Baselinewert von dagegen nur 16 oder weniger aufweisen. Um auch in diesem Viertel der Patientenpopulation die Responseschwelle von 10,5 erreichen zu können, müssten sich die Responder um mindestens 66 % verbessern, wofür vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier kein Nachweis erbracht wird. Somit ist anzunehmen, dass bei einer Reduktion des MFSAF-TSS um 50 % ein relevanter Anteil ($> 20\%$) der Patientinnen und Patienten die Responseschwelle von einer Verbesserung um 10,5 Punkte nicht erreichen. Daher kann diese Auswertung des MFSAF-TSS nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Trotz dieser in der Nutzenbewertung dargelegten Kritik an den Auswertungen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen der Stellungnahme zur Nutzenbewertung keine Analysen entsprechend der Responseschwelle von 15 % (10,5 Punkten) vorgelegt.

Somit können nur die stetigen Auswertungen für den MFSAF-TSS für die Bewertung herangezogen werden. In diesen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten

von Fedratinib. Ein p-Wert und ein Hedges' g wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt.

Um die klinische Relevanz des signifikanten Vorteils des MFSAF-TSS beurteilen zu können, wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) von der Fachberatung Medizin berechnet. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch innerhalb der Irrelevanzschwelle (-0,2 bis 0,2), sodass nicht mit hinreichender Sicherheit abgeleitet werden kann, dass der beobachtete Effekt klinisch relevant ist.

Das Verzerrungspotential wird aufgrund des offenen Studiendesigns und des hohen Anteils an fehlenden Werten als hoch eingeschätzt.

Fazit des Milzansprechens und des Symptomatikansprechens mittels MFSAF

Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens, verbunden mit einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome, wird als patientenrelevant erachtet. Vorliegend wurde das Milzansprechen mittels bildgebender Verfahren erhoben. In den stetigen Auswertungen für den MFSAF-TSS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fedratinib, von dem jedoch keine klinische Relevanz abgeleitet werden kann.

Im Ergebnis lässt sich für die Symptomatik kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied ableiten, weshalb das Milzansprechen als primärer Endpunkt der Studie FREEDOM2 nur ergänzend dargestellt wird.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

In der Studie wurden weitere Daten zur Symptomatik mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens und zum Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS erhoben. Zur Nutzenbewertung liegen die Daten zum Abschluss des Zyklus 6 vor, in denen die erforderliche Rücklaufquote nicht erreicht wurde.

Die erforderlichen Rücklaufquoten von mehr als 70 % wurden nur bis zum Zyklus 4 erreicht. Die für die Auswertung erforderlichen Daten wurden nicht nachgereicht.

Die vorliegenden Daten des EQ-5D VAS und des EORTC QLQ-C30 sind daher nicht auswertbar.

Lebensqualität

Die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten wurde in der Studie FREEDOM2 mit dem EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wird auf die obigen Ausführungen zum Endpunkt Symptomatik verwiesen.

Die vorliegenden Daten des EORTC QLQ-C30 sind nicht auswertbar.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Bei nahezu allen Studienteilnehmern traten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE)

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

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten für Fedratinib.

Therapieabbrüche aufgrund von UE

Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Spezifische UE

Im Detail zeigt sich bei den UE von besonderem Interesse in den Endpunkten „Thrombozytopenie mit CTCAE-Grad 3 oder 4“, „Thiaminwerte unterhalb des Normbereichs mit oder ohne Anzeichen oder Symptome einer Wernicke-Enzephalopathie“ und „Enzephalopathie, einschließlich Wernicke-Enzephalopathie oder Verdachtsfälle von Wernicke-Enzephalopathie, in Verbindung mit Thiaminwerten unterhalb des Normbereichs“ ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Fedratinib. Aufgrund der fehlenden Effektschätzer für die schweren UE und SUE nach MedDRA können weitere spezifische UE nicht im Hinblick der einzelnen Ereignisse beurteilt werden.

Gesamtbewertung

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf von Fedratinib für Erwachsene mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, liegen Daten aus der Studie FREEDOM2 vor, in der Fedratinib mit Best Available Therapy (BAT) verglichen wurde. Aus dieser Studie liegen Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität sowie zu unerwünschten Ereignissen vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zum Milzansprechen, zum Symptmansprechen, erhoben mittels MFSAF, sowie zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30) und zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) vor.

Für das Milzansprechen, erhoben mittels bildgebender Verfahren (MRT/CT), zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fedratinib. Hinsichtlich des Symptmansprechen mittels MFSAF zeigt sich in den vorliegenden stetigen Auswertungen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fedratinib. Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens, verbunden mit einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome, wird als patientenrelevant erachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) des MFSAF-TSS liegt innerhalb der Irrelevanzschwelle (-0,2 bis 0,2), sodass nicht abgeleitet werden kann, dass der beobachtete Effekt im Symptmansprechen mittels MFSAF klinisch relevant ist. Im Ergebnis lässt sich für die Symptomatik kein relevanter Unterschied feststellen.

Zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) und dem Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D-VAS) liegen aufgrund eines zu hohen Anteils fehlender Werte keine geeigneten Daten vor. Dies trifft auch auf die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zu.

Aus den Daten zur Morbidität lassen sich zusammenfassend keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Bei den Nebenwirkungen ergibt sich für die schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ein statistisch signifikanter Nachteil für Fedratinib. Für schwerwiegende UE und Abbruch wegen UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Im Detail liegen zudem Nachteile für einzelne Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse vor.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist insgesamt ein Nachteil für Fedratinib festzustellen.

In der Gesamtschau wird für Fedratinib zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-

Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Daten der 24-wöchigen Behandlungsphase der offenen, randomisierten Phase-III-Studie FREEDOM2 herangezogen.

Das Verzerrungspotenzial der Studie FREEDOM2 wird maßgeblich aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingeschätzt.

Beim Endpunkt „Symptomansprechen mittels MFSAF“ führt der hohe Anteil fehlender Werte (Fedratinib-Arm: 33,1 %; BAT-Arm: 31,2 %) zu einer zusätzlichen Verzerrung. Aufgrund der ähnlichen Verteilung der fehlenden Werte in beiden Armen wird der Endpunkt unter Berücksichtigung der Limitation dennoch zur Nutzenbewertung herangezogen.

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

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffs Fedratinib nach Ablauf der Befristung des Beschlusses vom 2. September 2021. Die Befristung bezog sich ausschließlich auf die Patientengruppe „Erwachsene mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome“.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„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 mit Ruxolitinib behandelt wurden.“

Für die Nutzenbewertung liegen Daten aus der multizentrischen, randomisierten, offenen, Phase-III-Studie FREEDOM2 vor, in der Fedratinib mit Best Available Therapy (BAT) verglichen wurde.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Aus den Daten zur Morbidität lassen sich zusammenfassend keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Basierend auf den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Fedratinib ein Nachteil im Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3). Im Detail liegen zudem Nachteile für einzelne Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse vor.

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

Relevante Unsicherheiten ergeben sich maßgeblich durch das offene Studiendesign und den hohen Anteil fehlender Werte im Endpunkt „Symptomansprechen mittel MFSAF“.

Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird als „Anhaltspunkt“ eingestuft.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Diese Patientenzahlen sind mit Unsicherheiten behaftet.

Zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Myelofibrose, die mit Ruxolitinib vorbehandelt wurden, geht der pharmazeutische Unternehmer analog zum vorherigen Beschluss zu Fedratinib vor (Beschluss vom 2. September 2021). Aus den Verschreibungsdaten von Ruxolitinib aus dem Jahr 2013 leitet der pharmazeutische Unternehmer den Anteil an der Gesamtbevölkerung ab. Zu diesem Zeitpunkt war Ruxolitinib ausschließlich für Patientinnen und Patienten zur Behandlung der Myelofibrose zugelassen. Für den vorliegenden Beschluss aktualisiert der pharmazeutische Unternehmer die Angaben zur Gesamtbevölkerung und zum GKV-Anteil.

Aufgrund der fehlenden Aktualität der Verschreibungsdaten von Ruxolitinib und der potenziell veränderten Marktdurchdringung von Ruxolitinib sind die Daten mit Limitationen behaftet.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Im Ergebnis des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens bleiben die bereits mit Beschluss vom 2. September 2021 festgestellten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bestehen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 2025).

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchsc hnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Fedratinib	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	365	1460 x 100 mg

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Fedratinib 100 mg	120 HKP	3 810,55 €	1,77 €	214,33 €	3 594,45 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:							
<i>Fedratinib</i>							
<i>Bestimmung des Thiaminspiegels</i>							
Quantitative chromatographische Bestimmung(en) einer oder mehrerer Substanz(en) – Vitamine GOP 32306	-	-	-	-	20,52 €	7	143,64 €

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten

Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit

dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Fedratinib (Inberic); Inrebic® 100 mg Hartkapseln; Stand: Februar 2025

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Am 24. Februar 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Fedratinib beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. Juni 2025 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Juni 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Juli 2025 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. August 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. August 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. Mai 2025	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	2. Juli 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juli 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. Juli 2025 6. August 2025	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. August 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. August 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 21. August 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Fedratinib (Neubewertung nach Fristablauf: Myelofibrose)

Vom 21. August 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. August 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. August 2025 (BAnz AT 11.09.2025 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden die Angaben zur Nutzenbewertung von Fedratinib in der Fassung des Beschlusses vom 2. September 2021 (BAnz AT 22.10.2021 B4) wie folgt geändert:

1. Nach den Angaben:

„Beschluss vom: 02. September 2021
In Kraft getreten am: 02. September 2021
BAnz AT 22.10.2021 B4“ werden folgende Angaben eingefügt:

„Beschluss vom: 21. August 2025
In Kraft getreten am: 21. August 2025
BAnz AT 25.09.2025 B3“

2. In der Überschrift „Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. September 2021): Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung“ wird die Angabe „Beschluss“ durch die Angabe „Beschlüsse“ ersetzt und es werden nach den Angaben „2. September 2021“ die Angaben „und vom 21. August 2025“ eingefügt.

3. Nummer 1 „Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise“ wird wie folgt geändert:

a) Die Angaben vor der Überschrift „Studienergebnisse nach Endpunkten“ werden wie folgt geändert:

aa) In der Überschrift zu b) wird nach der Angabe „Erwachsene“ die Angabe „Patienten“ gestrichen.

bb) Unter der Überschrift zu b) werden nach den Angaben „Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Fedratinib“ die Angaben

„Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt“ durch die folgenden Angaben ersetzt:

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

b) Die Angaben unter der Überschrift „Studienergebnisse nach Endpunkten:“ werden wie folgt geändert:

aa) In der Überschrift zu b) wird nach der Angabe „Erwachsene“ die Angabe „Patienten“ gestrichen.

bb) Die Angaben unter der Überschrift zu b) werden durch die folgenden Angaben ersetzt:

„Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteil bei den schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3). Im Detail Nachteile in UE von besonderem Interesse.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie FREEDOM2

- offene, multizentrische RCT, Phase-III-Studie, Datenschnitt 27. Dezember 2022
- vergleichende Studienphase bis zum Ende von Zyklus 6 (24-wöchige Behandlungsphase)
- Fedratinib vs. BAT (Best Available Therapy; überwiegend Ruxolitinib, Transfusionen mit roten Blutkörperchen und Hydroxyurea), N=201, Verhältnis 2:1
- Population: mit Ruxolitinib vorbehandelte Patientinnen und Patienten

Mortalität

Endpunkt	Fedratinib		BAT		Fedratinib vs. BAT
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Gesamtüberleben					
Tod, bis Ende Zyklus 6 ^a	134	13 (9,70)	67	3 (4,47)	2,24 [0,66; 7,53] 0,19

Morbidität

Endpunkt	Fedratinib			BAT			Fedratinib vs. BAT
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		RR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Milzansprechen ≥ 35 % gemäß MRT/CT bis zum Ende von Zyklus 6 ergänzend dargestellt ^d							
	134	48 (35,8)		67	4 (5,97)		5,86 [2,21; 15,52] 0,0004
Endpunkt	Fedratinib			BAT			Fedratinib vs. BAT
	N	BL MW (SD)	Änderung Zyklus 6 MW (SE)	N	BL MW (SD)	Änderung Zyklus 6 MW (SE)	LS-Mean [95 %-KI] ^g p-Wert Hedges' g [95 %-KI] ^h
Symptomansprechen mittels MFSAF 4.0 ^e							
	120 ^f	29,3 (15,9)	16,6 (13,7)	65 ^f	31,1 (17,3)	20,9 (13,3)	-5,1 [-8,97; -1,22] k. A. -0,39 [-0,70; -0,09]
EORTC QLQ-C30 (Symptomatik) ⁱ							
Keine bewertbaren Daten.							
EQ-5D VAS (Gesundheitszustand) ⁱ							
Keine bewertbaren Daten.							

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Fedratinib		BAT		Fedratinib vs. BAT
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
EORTC QLQ-C30ⁱ					
Keine bewertbaren Daten.					

Nebenwirkungen

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/ Preferred Terms/UE von besonderem Interesse	Fedratinib		BAT		Fedratinib vs. BAT
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)	134	132 (98,51)	67	65 (97,01)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	134	89 (66,4)	67	29 (43,3)	1,45 [0,90; 2,35] 0,13
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)	134	46 (34,3)	67	16 (23,9)	1,53 [1,14; 2,05] 0,005
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	134	13 (9,70)	67	4 (5,97)	1,58 [0,54; 4,62] 0,40
Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Es liegen keine geeigneten Daten vor.					
SUEs nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Es liegen keine geeigneten Daten vor.					
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen)					
Thrombozytopenie mit CTCAE-Grad 3 oder 4	134	27 (20,1)	67	4 (6,0)	3,48 [1,30; 9,28] 0,01
Thiaminwerte unterhalb des Normbereichs mit oder ohne Anzeichen oder Symptome einer Wernicke-Enzephalopathie	134	23 (17,2)	67	2 (3,0)	5,52 [1,35; 22,64] 0,02
Enzephalopathie, einschließlich Wernicke-Enzephalopathie oder Verdachtsfälle von Wernicke-Enzephalopathie, in Verbindung	134	18 (13,4 %)	67	2 (3,0 %)	4,54 [1,07; 19,17] 0,04

mit Thiaminwerten unterhalb des Normbereichs					
a. Zeitraum zur Erfassung von Todesfällen: Randomisierung bis zum Ende von Zyklus 6 (≥ 24 Wochen). b. Mantel-Haenszel-Methode geschätztes RR, stratifiziert (nach IRT) nach Milzgröße gemäß Palpation, Thrombozytenzahl sowie refraktär oder rezidiert unter einer Ruxolitinib-Behandlung versus Unverträglichkeit gegenüber einer Ruxolitinib-Behandlung. c. KI und p-Wert mittels Normalapproximation berechnet. d. primärer Endpunkt der FREEDOM2. e. MFSAF v4.0 besteht aus 7 Items, welche auf einer 11-stufigen numerischen Skala von 0 (nicht vorhanden) bis 10 (schlimmst vorstellbar) bewertet werden. Der MFSAF-TSS wird anschließend als Summe der individuellen Punktzahlen der 7 Items berechnet und kann einen Wertebereich zwischen 0 und 70 annehmen, wobei ein höherer MFSAF-TSS-Wert für eine schwerere Symptomatik spricht. f. Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population, für die ein Baseline-Wert des TSS des MFSAF v4.0 von > 0 vorliegt (N=183). g. Mittels MMRM basierend auf der Veränderung gegenüber Baseline unter Berücksichtigung aller Erhebungen bis zum Ende von Zyklus 6 geschätzt. Als feste Effekte wurden der Behandlungsarm, der Baseline-Wert, die Visite sowie die Interaktion Behandlungsarm*Visite einbezogen. Die Visite wurde als kategorielle Variable betrachtet und als wiederholte Messung definiert. Um die Korrelation zwischen den wiederholten Messungen zu modellieren, wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. h. Berechnung durch die Fachberatung Medizin. i. Nicht auswertbar aufgrund zu geringer Rücklaufquoten ($< 70 \%$). Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; BL = Baseline; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; IRT = Interactive Response Technology; k.A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; LS = Least Squares; MFSAF = Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MMRM = Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; RR = relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SUE = (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; TSS = Gesamtsymptomscore; vs. = versus					

“

4. Nummer 2. „Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“ wird wie folgt geändert:
 - a) In der Überschrift zu b) wird nach der Angabe „Erwachsene“ die Angabe „Patienten“ gestrichen.
 - b) Unter der Überschrift zu b) werden die Angaben „ca. 630 – 1690 Patienten“ durch die Angaben „Circa 640 bis 1 710 Patientinnen und Patienten“ ersetzt.
5. Unter In Nummer 4. „Therapiekosten“ werden die Angaben nach der Überschrift „Jahrestherapiekosten:“ wie folgt geändert:
 - a) Die Angaben „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“ werden gestrichen.

- b) Nach den Angaben „Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (stand Lauer-Taxe: 15. August 2021) werden folgende Angaben eingefügt:

„b) Erwachsene 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/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fedratinib	43 732,48 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>143,64 €</i>

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. August 2025)“

6. Nach Nummer 4 „Therapiekosten“ wird folgende Nummer 5. eingefügt:

„5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

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

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlags nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.“

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. August 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. August 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 25.09.2025 B3

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

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

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 24. Februar 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Fedratinib eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 2. Juni 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fedratinib (Neubewertung nach Fristablauf: Myelofibrose) - Gemeinsamer Bundesausschuss:



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fedratinib (Neubewertung nach Fristablauf: Myelofibrose)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Fedratinib
- **Handelsname:** Inrebic
- **Therapeutisches Gebiet:** Chronisch myeloproliferative Erkrankungen (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
- **Orphan Drug:** ja
- **Vorgangsnummer:** 2025-03-01-D-1168

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.03.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.06.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.06.2025
- **Beschlussfassung:** Ende August 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 362,90 kB)

Modul 2

(PDF 664,76 kB)

Modul 3

(PDF 2,25 MB)

Modul 4

(PDF 1,83 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 2,52 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1188/>

02.06.2025 - Seite 1 von 4

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.06.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 989,20 kB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 280,39 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 244,78 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.06.2025
 - Mündliche Anhörung: 07.07.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.06.2025 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.06.2025** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Fedratinib - 2025-03-01-D-1168*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 07.07.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.06.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende August 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.03.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. Juli 2025 um 16:30 Uhr be Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Fedratinib**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	18.06.2025
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	18.06.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.06.2025
DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie); MPN (German Study Group MPN)	24.06.2025

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Hr. Dr. Kirschner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Rieder	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Drews	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Streicher	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Fr. Adad	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Schumacher	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie); MPN (German Study Group MPN)						
Fr. Prof. Dr. Al-Ali	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	18. Juni 2025
Stellungnahme zu	Fedratinib (Inrebic®)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol Myers Squibb

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Allgemeine Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Fedratinib vom 02.06.2025 Im Folgenden nimmt Bristol Myers Squibb (BMS) Stellung zur Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zum Wirkstoff Fedratinib (Vorgangsnummer: 2025-03-01-D-1168), die am 02.06.2025 auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht wurde (G-BA 2025a). Hintergrund Fedratinib wurde am 08.02.2021 von der Europäischen Kommission zugelassen für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patient:innen mit primärer Myelofibrose (PMF), Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose (Post-PV-MF) oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose (Post-ET-MF), die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind oder zuvor mit Ruxolitinib behandelt wurden (BMS 2025). Die für das aktuelle Nutzenbewertungsverfahren bewertungsrelevante Population umfasst ausschließlich Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die bereits mit Ruxolitinib behandelt wurden. Fedratinib ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rats ausgewiesen (EMA 2021). Damit gilt für Fedratinib als Orphan Drug gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V und der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie ist nicht zu benennen (G-BA 2025b). Krankheitsbild und therapeutischer Bedarf Die Myelofibrose ist eine seltene, heterogene sowie maligne, hämatologische, chronische Erkrankung, die innerhalb weniger Jahre tödlich verlaufen kann (Cervantes 2009; Tefferi 2012). Die meisten Patient:innen befinden sich in einer palliativen Situation (Griesshammer 2023). Die Myelofibrose gehört zu den myeloproliferativen Neoplasien und kommt als PMF oder sekundär als Post-PV-MF oder Post-ET-MF vor (Griesshammer 2023; Stahl 2017; Tefferi	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol Myers Squibb

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2023). Unterschiede in der Biologie von Post-PV-MF und Post-ET-MF im Vergleich zur PMF sind klinisch oft nicht evident, weshalb die Therapieempfehlungen für alle drei Formen der Myelofibrose gleich sind (Griesshammer 2023; Khan 2017; Sangle 2014). Insbesondere in der fortgeschrittenen Phase der Erkrankung leiden Patient:innen unter einer hohen Symptomlast, wobei die Splenomegalie eine zentrale Rolle spielt und zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen kann (Griesshammer 2023; Harrison 2017a; Petruk 2020). Der therapeutische Bedarf für Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF und Post-ET-MF, die bereits mit Ruxolitinib behandelt wurden, ist hoch. In der vorliegenden Therapiesituation – nach einer Behandlung mit Ruxolitinib mit unzureichendem oder fehlendem Ansprechen, Verlust des Ansprechens oder Intoleranz – stehen den Myelofibrose (MF)-Patient:innen nur wenige Therapieoptionen zur Verfügung (Griesshammer 2023; Gupta 2020). Der JAK-Inhibitor Fedratinib adressiert diesen Bedarf und stellt gemäß Leitlinienempfehlungen, neben dem JAK-Inhibitor Ruxolitinib (Re-Challenge), den Therapiestandard bei MF-Patient:innen dar, bei denen der potenziell kurative Therapieansatz einer allogenen Stammzelltransplantation nicht infrage kommt (Griesshammer 2023; NCCN 2025). Fedratinib bietet in dieser Therapiesituation eine bedeutsame sowie wirksame und sichere Therapieoption – besonders für Patient:innen, die nicht, unzureichend oder nicht mehr auf Ruxolitinib ansprechen, eine Intoleranz gegenüber Ruxolitinib haben, unter Ruxolitinib einen Krankheitsprogress erleiden oder eine Thrombozytenzahl¹ zwischen 50 und $100 \times 10^9/l$ aufweisen (BMS 2025; Harrison 2017b; Harrison 2019; Harrison 2020; Harrison 2024; Mesa 2019; Pardanani 2015; Talpaz 2021). Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Fedratinib	

¹ Bei etwa jedem/jeder vierten PMF-Patienten/Patientin liegt als Folge der Erkrankung die Thrombozytenzahl unter $100 \times 10^9/l$ (Tefferi 2012). Bei Patient:innen mit einer Thrombozytenzahl zwischen 50 und $100 \times 10^9/l$ kann Ruxolitinib nur mit einer verringerten Startdosis von 5 bis 10 mg zweimal täglich eingesetzt werden oder es können Dosisreduktionen im Verlauf der Behandlung mit Ruxolitinib erforderlich werden (Novartis Pharma GmbH 2025). Gemäß Leitlinienempfehlung sollte bei einer Therapie mit Ruxolitinib eine Dosierung von über 10 mg zweimal täglich angestrebt werden, da bei niedrigeren Dosierungen der Effekt auf die Milzgröße nachlässt (Griesshammer 2023). Fedratinib kann bei Patient:innen, die eine Thrombozytenzahl zwischen 50 und $100 \times 10^9/l$ aufweisen, mit der Standarddosierung von 400 mg einmal täglich eingesetzt werden und damit das volle Wirkspektrum entfalten (BMS 2025).

Stellungnehmer: Bristol Myers Squibb

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Für die Bewertung des Zusatznutzens von Fedratinib werden die Ergebnisse der Studie FREEDOM2 dargestellt. Studiendesign, Studienpopulation und Verzerrungspotenzial auf Studienebene Die Studie FREEDOM2 ist eine multizentrische, offene, kontrollierte, randomisierte, multinationale Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Fedratinib gegenüber der Best Available Therapy (BAT). Die Studie entspricht der Evidenzstufe Ib (G-BA 2025b). In der Studie FREEDOM2 konnten die Patient:innen des BAT-Arms nach sechs Zyklen oder bei bestätigter Krankheitsprogression der Splenomegalie auf eine Behandlung mit Fedratinib wechseln. Da die Behandlungszuteilung gemäß Randomisierung aufgrund der Möglichkeit des Behandlungswechsels maximal bis zum Ende von Zyklus 6 erhalten bleibt, werden bei der Bewertung des Zusatznutzens von Fedratinib gegenüber BAT die Ergebnisse der Studie FREEDOM2 zum Ende von Zyklus 6 herangezogen. Die Baseline-Charakteristika der Patient:innen der Studie FREEDOM2 waren zwischen den Behandlungsarmen insgesamt vergleichbar (siehe Modul 4 A des Nutzendossiers). In den ersten sechs Zyklen betrug die mediane Behandlungsdauer im Fedratinib-Arm 23,9 Wochen und im BAT-Arm 23,7 Wochen (siehe Modul 4 A, Anhang 4-G des Nutzendossiers). Insgesamt wechselten 46 Patient:innen des BAT-Arms auf eine Behandlung mit Fedratinib. Primärer Grund für den Wechsel war der Abschluss von Zyklus 6 (43 Patient:innen) oder eine Krankheitsprogression (3 Patient:innen). Bei allen Patient:innen fand der Behandlungswechsel nach dem Ende von Zyklus 6 statt² (BMS 2023). Die Methodik der Studie FREEDOM2 folgte den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin. Das offene Studiendesign führt nicht per se zu einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung wurde	Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Daten der 24-wöchigen Behandlungsphase der offenen, randomisierten Phase-III-Studie FREEDOM2 herangezogen. Das Verzerrungspotenzial der Studie FREEDOM2 wird maßgeblich aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingeschätzt. Beim Endpunkt „Symptomansprechen mittels MFSAF“ führt der hohe Anteil fehlender Werte (Fedratinib-Arm: 33,1 %; BAT-Arm: 31,2 %) zu einer zusätzlichen Verzerrung. Aufgrund der ähnlichen Verteilung der fehlenden Werte in beiden Armen wird der Endpunkt unter Berücksichtigung der Limitation dennoch zur Nutzenbewertung herangezogen. In der Gesamtschau resultiert bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen.

² Vergleiche klinischer Studienbericht, Seite 66: „After EOC6, 46 (68.7%) subjects randomized to BAT crossed over to treatment with Fedratinib.“

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
im Rahmen der Studie sichergestellt. Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial der Studie FREEDOM2 wird daher als niedrig bewertet. Milz- und Symptomsprechen In der Studie FREEDOM2 konnte im zentralen und patientenrelevanten Morbiditätsendpunkt Milz- und Symptomsprechen ein bedeutender, großer, statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Fedratinib im Vergleich zu einer Behandlung mit BAT gezeigt werden. In den bisherigen Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet der Myelofibrose zu den Wirkstoffen Ruxolitinib, Fedratinib und Momelotinib hatte der G-BA betont, dass eine langanhaltende Reduktion des pathologisch vergrößerten Milzvolumens, die mit einer spürbaren Verbesserung der Symptomatik einhergeht, als patientenrelevant zu werten ist (G-BA 2014, 2021, 2024). Diese Einschätzung wird auch in der aktuellen Nutzenbewertung zu Fedratinib durch den G-BA bestätigt. Zwar wird das Milzansprechen allein nicht als unmittelbar patientenrelevant eingestuft, jedoch ausdrücklich dann, wenn es mit einer durch den/die Patienten/Patientin wahrnehmbaren Verringerung der Symptome einhergeht (G-BA 2025a). Die Studie FREEDOM2 liefert überzeugende Evidenz dafür, dass durch die Behandlung mit Fedratinib die krankheitsbedingte Splenomegalie bedeutend und anhaltend reduziert und gleichzeitig eine für die Patient:innen spürbare Verbesserung der Symptomlast erzielt werden kann. Unter Fedratinib erreichten zum Ende von Zyklus 6 35,82 % der Patient:innen ein Milzansprechen (Reduktion des Milzvolumens um ≥ 35 % gegenüber Baseline). Demgegenüber lag bei nur 5,97 % der Patient:innen im BAT-Arm ein Milzansprechen vor. Im Vergleich zu einer Behandlung mit BAT liegt damit ein erheblicher, statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Fedratinib vor (Relatives Risiko (RR) [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 5,86 [2,21; 15,52]; $p = 0,0004$) (siehe Modul 4 A des Nutzendossiers). Dabei war das unter Fedratinib erzielte Milzansprechen von Dauer: Die mediane Dauer der Reduktion des Milzvolumens um ≥ 35 % gegenüber Baseline der Patient:innen, die bis zum	<i>Milzansprechen mittels MRT/CT</i> In der Studie FREEDOM2 stellte das Milzansprechen den primären Endpunkt dar. Die Milzansprechrate war definiert als der Anteil Personen mit einer Milzvolumenreduktion um ≥ 35 %, gemessen mittels Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT), zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline. Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil für den Fedratinib-Arm. <i>Symptomatikansprechen mittels MFSAF</i> Die Symptomatik wurde in der Studie FREEDOM2 mittels des MFSAF v.4.0 (Myelofibrosis Symptom Assessment Form) erhoben. Der MFSAF v. 4.0 umfasst sieben Items zu den krankheitsspezifischen Symptomen Erschöpfung (Abgeschlagenheit, Müdigkeit), Nachtschweiß oder Hitzegefühl, Juckreiz, Beschwerden im Bauchraum (Druckgefühl im Oberbauch), Schmerzen unterhalb des linken Rippenbogens, Völlegefühl schon kurz nach Beginn des Essens

Stellungnehmer: Bristol Myers Squibb

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ende von Zyklus 6 ein Milzansprechen erreicht hatten, betrug 126,4 Wochen³ (BMS 2023). Unter den Patient:innen, die zu einem beliebigen Zeitpunkt (auch nach Ende von Zyklus 6) ein Milzansprechen unter der Behandlung mit Fedratinib aufwiesen (53,73 %), betrug die mediane Dauer des Milzansprechens 86,3 Wochen³ (BMS 2023). Zugleich konnte durch die Behandlung mit Fedratinib eine für die Patient:innen relevante Verbesserung der Symptomatik erzielt werden. Zum Ende von Zyklus 6 lag bei 34,13 % der Patient:innen im Fedratinib-Arm ein Symptomsprechen (Verbesserung im Gesamtsymptomscore (Total Symptom Scores, TSS) des Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF) v4.0 um ≥ 50 % gegenüber Baseline) vor. Im BAT-Arm wiesen nur 16,92 % der Patient:innen eine Verbesserung der Symptomlast auf. Im Vergleich zu einer Behandlung mit BAT liegt damit ein deutlicher, statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Fedratinib vor (RR [95 %-KI]: 1,96 [1,08; 3,53]; $p = 0,0259$) (siehe Modul 4 A des Nutzendossiers). Die im Nutzendossier dargestellte Auswertung auf Basis der ITT-Population, für die ein Baseline-Wert des TSS des MFSAF v4.0 von > 0 vorliegt, entspricht der im statistischen Analyseplan (SAP) der Studie FREEDOM2 präspezifizierten Auswertung des Symptomsprechens, die als solche als valide erachtet wird. Das Ergebnis der Auswertung wird zudem durch die Auswertung auf Basis der ITT-Population bestätigt, die ebenfalls einen deutlichen, statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Fedratinib zeigt (RR [95 %-KI]: 1,90 [1,05; 3,42]; $p = 0,0336$) (siehe Tabelle 1).	und Knochenschmerzen (nicht Gelenk- oder Arthritisschmerzen). Der Endpunkt war als eine Reduktion ≥ 50 % des Gesamtsymptomwertes (Total Symptom Score, TSS) gegenüber des Baselinewerts operationalisiert. Gemäß dem IQWiG-Methodenpapier ist ab einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite von einer hinreichend sicher spürbaren Veränderung auszugehen (Skalenspannweite des MFSAF-TSS = 70 Punkte, 15 % entspricht 10,5 Punkten). Entsprechend dieser Responseschwelle würde eine Reduktion des MFSAF-TSS um ≥ 50 % eine hinreichend sicher spürbare Verbesserung darstellen, wenn der Baselinewert des MFSAF-TSS der Patientinnen und Patienten mindestens 21 Punkte beträgt. Die Verteilungsdaten zur Baseline im MFSAF-TSS zeigen, dass 25 % der Patientenpopulation sowohl im Kontroll- als auch im Interventionsarm einen Baselinewert von dagegen nur 16 oder weniger aufweisen. Um auch in diesem Viertel der Patientenpopulation die Responseschwelle von

³ Kaplan-Meier-Schätzer der Dauerhaftigkeit des Milzansprechens; die Dauerhaftigkeit des Milzansprechens ist definiert als die Zeit zwischen dem Datum des ersten dokumentierten Milzansprechens (Reduktion des Milzvolumens um ≥ 35 % gegenüber Baseline) und dem Datum der Krankheitsprogression gemäß den Kriterien der International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) 2013 (d. h. Vergrößerung des Milzvolumens um ≥ 25 % gegenüber Baseline) oder des Todes, je nachdem, was zuerst eintritt.

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
Tabelle 1: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomansprechen (Auswertung auf Basis der ITT-Population) aus der Studie FREEDOM2 <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Fedratinib</th><th colspan="2">BAT</th><th colspan="2">Fedratinib vs. BAT</th></tr> <tr> <th>N</th><th>Patient:innen mit Ereignis n (%)</th><th>N</th><th>Patient:innen mit Ereignis n (%)</th><th>RR^a [95 %-KI]^b</th><th>p-Wert^b</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Symptomansprechen zum Ende von Zyklus 6</td></tr> <tr> <td>134</td><td>43 (32,09)</td><td>67</td><td>11 (16,42)</td><td>1,90 [1,05; 3,42]</td><td>0,0336</td></tr> </tbody> </table> Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population. Patient:innen mit einem Baseline-Wert des TSS des MFSAF v4.0 von 0 sowie Patient:innen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet (NRI). a: Mit der Mantel-Haenszel-Methode geschätztes RR, stratifiziert (nach IRT) nach Milzgröße gemäß Palpation, Thrombozytenzahl sowie refraktär oder rezidiert unter einer Ruxolitinib-Behandlung versus Unverträglichkeit gegenüber einer Ruxolitinib-Behandlung. b: KI und p-Wert mittels Normalapproximation berechnet Abkürzungen: BAT: Best Available Therapy; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; NRI: Non-Responder Imputation; RR: Relatives Risiko. Das Symptomansprechen, operationalisiert als Anteil der Patient:innen mit einer Verbesserung im TSS des MFSAF v4.0 um ≥ 50 % gegenüber Baseline, war in der Studie FREEDOM2 ein präspezifizierter sekundärer Endpunkt. Die Bewertung des Symptomansprechens anhand der Verbesserung im TSS des MFSAF v4.0 um ≥ 50 % gegenüber Baseline entspricht dem gängigen Vorgehen in der klinischen Forschung. In				Fedratinib		BAT		Fedratinib vs. BAT		N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI] ^b	p-Wert ^b	Symptomansprechen zum Ende von Zyklus 6						134	43 (32,09)	67	11 (16,42)	1,90 [1,05; 3,42]	0,0336	10,5 erreichen zu können, müssten sich die Responder um mindestens 66 % verbessern, wofür vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier kein Nachweis erbracht wird. Somit ist anzunehmen, dass bei einer Reduktion des MFSAF-TSS um 50 % ein relevanter Anteil (> 20 %) der Patientinnen und Patienten die Responseschwelle von einer Verbesserung um 10,5 Punkte nicht erreichen. Daher kann diese Auswertung des MFSAF-TSS nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Trotz dieser in der Nutzenbewertung dargelegten Kritik an den Auswertungen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen der Stellungnahme zur Nutzenbewertung keine Analysen entsprechend der Responseschwelle von 15 % (10,5 Punkten) vorgelegt. Somit können nur die stetigen Auswertungen für den MFSAF-TSS für die Bewertung herangezogen werden. In diesen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fedratinib. Ein p-Wert und ein Hedges' g wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Um die klinische Relevanz des signifikanten Vorteils des MFSAF-TSS beurteilen zu können, wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz	
Fedratinib		BAT		Fedratinib vs. BAT																									
N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI] ^b	p-Wert ^b																								
Symptomansprechen zum Ende von Zyklus 6																													
134	43 (32,09)	67	11 (16,42)	1,90 [1,05; 3,42]	0,0336																								

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet wird das Symptomansprechen regelhaft anhand dieser Operationalisierung untersucht (Harrison 2017b; Kiladjian 2020; Mesa 2022; Verstovsek 2016). Eine Verbesserung im TSS des MFSAF v4.0 um ≥ 50 % gegenüber Baseline bildet demnach einen klinisch relevanten Behandlungserfolg ab. Die Relevanz des Symptomansprechens in der Versorgungsrealität spiegelt sich anhand der Empfehlungen der Leitlinien wider, die ein fortlaufendes Monitoring des Symptomansprechens vorsehen (Griesshammer 2023; NCCN 2025). Der Vorteil von Fedratinib gegenüber BAT zeigt sich auch anhand der Veränderung der Symptomlast über die Zeit. In der Analyse der Veränderung des TSS des MFSAF v4.0 gegenüber Baseline liegt bereits zum Ende von Zyklus 1 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Fedratinib vor (Least Square-Mittelwertdifferenz (LS-MWD) [95 %-KI]: $-4,3$ [$-7,78$; $-0,89$]), der sich bis zum Ende von Zyklus 6 (LS-MWD [95 %-KI]: $-5,1$ [$-8,97$; $-1,22$]) weiter verstärkt (BMS 2023). Hinsichtlich des Symptomansprechens zeigt sich der Vorteil von Fedratinib im Vergleich zu BAT somit sowohl in der gemäß dem SAP der Studie FREEDOM2 primären Analyse (prozentuale Verbesserung gegenüber Baseline) als auch in der als weitere Analyse präspezifizierten stetigen Auswertung. Im SAP der Studie FREEDOM2 wurde als explorative Analyse zum Symptomansprechen eine Konkordanzanalyse zum Ende von Zyklus 6 präspezifiziert. Anhand der Analyse sollte die Übereinstimmung des Milzansprechens (Reduktion des Milzvolumens um ≥ 35 % gegenüber Baseline) mit dem Symptomansprechen (Verbesserung im TSS des MFSAF v4.0 um ≥ 50 % gegenüber Baseline) untersucht werden (BMS 2023). Wie auch der G-BA in seiner Nutzenbewertung ausführt, ist die Interpretierbarkeit dieser Analyse eingeschränkt (G-BA 2025a). Aus Sicht von BMS ist hierbei insbesondere die Reduktion des Skalenniveaus kritisch zu sehen. Insgesamt ist diese Analyse nicht geeignet, Rückschlüsse auf den Zusammenhang zwischen Milzansprechen und Symptomansprechen zu ziehen. Die in den bisherigen Verfahren (siehe oben) anerkannte Patientenrelevanz einer langanhaltenden Reduktion des pathologisch vergrößerten Milzvolumens, die mit einer spürbaren Verbesserung der Symptomatik einhergeht, wird durch diese Analyse nicht infrage gestellt. Der in der	(Hedges' g) von der Fachberatung Medizin berechnet. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch innerhalb der Irrelevanzschwelle ($-0,2$ bis $0,2$), sodass nicht mit hinreichender Sicherheit abgeleitet werden kann, dass der beobachtete Effekt klinisch relevant ist. <i>Fazit des Milzansprechens und des Symptomansprechens mittels MFSAF</i> Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens, verbunden mit einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome, wird als patientenrelevant erachtet. Vorliegend wurde das Milzansprechen mittels bildgebender Verfahren erhoben. In den stetigen Auswertungen für den MFSAF-TSS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fedratinib, von dem jedoch keine klinische Relevanz abgeleitet werden kann. Im Ergebnis lässt sich für die Symptomatik kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied ableiten, weshalb das Milzansprechen als primärer Endpunkt der Studie FREEDOM2 nur ergänzend dargestellt wird.

Stellungnehmer: Bristol Myers Squibb

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Studie FREEDOM2 erreichte statistisch signifikante Vorteil im Milzansprechen, in Verbindung mit dem statistisch signifikanten Vorteil im Symptomansprechen für Fedratinib gegenüber BAT ist als eine patientenrelevante Verbesserung im Sinne einer Abschwächung schwerwiegender Symptome und einer für die Patient:innen spürbaren Linderung der Erkrankung zu werten. Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der Studie FREEDOM2 im Endpunkt Milz- und Symptomansprechen einen bedeutsamen patientenrelevanten Vorteil für Fedratinib gegenüber BAT, dessen Ausmaß beträchtlich ist. <i>Unerwünschte Ereignisse</i> In der Studie FREEDOM2 zeigen sich zum Ende von Zyklus 6 keine Unterschiede zwischen der Behandlung mit Fedratinib und BAT bei jeglichen unerwünschten Ereignissen (UE), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)⁴ und UE, die zum Therapieabbruch führten. Hinsichtlich schwerer UE (UE mit National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE)-Grad ≥ 3)⁵ liegt zum Ende von Zyklus 6 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Fedratinib vor (RR [95 %-KI]: 1,53 [1,14; 2,05]; p = 0,0046) (siehe Modul 4 A des Nutzendossiers). Fedratinib wird bereits seit mehreren Jahren zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei PMF, Post-PV-MF und Post-ET-MF eingesetzt. Das Sicherheitsprofil von Fedratinib ist gut charakterisiert. Die unter der Behandlung mit	Bei den Nebenwirkungen ergibt sich für die schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ein statistisch signifikanter Nachteil für Fedratinib. Für schwerwiegende UE und Abbruch wegen UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Im Detail liegen zudem Nachteile für einzelne Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse vor.

⁴ In seiner Nutzenbewertung merkt der G-BA Inkonsistenzen zwischen dem Studienbericht zur Studie FREEDOM2 und dem Modul 4 A des Nutzendossiers zu Fedratinib bezüglich der Häufigkeit der SUE unter Fedratinib an (G-BA 2025a). Die Auswertungen in Modul 4 A wurden post hoc durchgeführt und entsprechen den im Nutzendossier beschriebenen Methoden. Durch umfangreiche Maßnahmen zur Qualitätssicherung wurde die Korrektheit der für die Nutzenbewertung herangezogenen Auswertungen sichergestellt.

⁵ In seiner Nutzenbewertung merkt der G-BA Inkonsistenzen zwischen dem Studienbericht zur Studie FREEDOM2 und Modul 4 A des Nutzendossiers zu Fedratinib bezüglich der Häufigkeit der schweren UE (UE mit NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) unter Fedratinib an (G-BA 2025a). Da im Studienbericht ausschließlich UE mit NCI-CTCA-Grad 3 oder 4 zusammengefasst werden, ist diese Auswertung nicht identisch zu der in Modul 4 A dargestellten Auswertung der UE mit NCI-CTCAE-Grad ≥ 3 (d. h. UE mit NCI-CTCA-Grad 3, 4 oder 5). Die Auswertungen in Modul 4 A wurden post hoc durchgeführt und entsprechen den im Nutzendossier beschriebenen Methoden. Durch umfangreiche Maßnahmen zur Qualitätssicherung wurde die Korrektheit der für die Nutzenbewertung herangezogenen Auswertungen sichergestellt.

Stellungnehmer: Bristol Myers Squibb

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
Fedratinib bekanntermaßen zu erwartenden UE sind durch die in der Fachinformation beschriebenen gezielten Maßnahmen zur Prävention, frühzeitigen Erkennung und Handhabung beherrschbar (BMS 2025). In seiner Nutzenbewertung greift der G-BA die in Tabelle 2 aufgeführten UE bzw. UE mit NCI-CTCA-Grad 3 oder 4⁶ auf, die in der Studie FREEDOM2 im Vergleich zu einer Behandlung mit BAT unter Fedratinib häufiger aufgetreten sind. Tabelle 2: Einordnung und Handhabung bestimmter UE <table><tr><th>SOC/PT</th><th>Einordnung und Handhabung</th></tr><tr><td>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT Diarrhoe PT Übelkeit PT Obstipation PT Erbrechen</td><td>Gastrointestinale Ereignisse sind bekannte Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Fedratinib (BMS 2025). Die in der Studie FREEDOM2 unter der Behandlung mit Fedratinib aufgetretenen UE mit den PT Diarrhoe, Übelkeit, Obstipation und Erbrechen waren nahezu alle mild oder moderat (siehe Modul 4 A, Anhang 4-G des Nutzendossiers). Durch die in der Fachinformation beschriebenen prophylaktischen Maßnahmen sind die bekannten gastrointestinalen Ereignisse handhabbar (BMS 2025).</td></tr><tr><td>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT Thrombozytopenie</td><td>Thrombozytopenien sind eine bekannte Nebenwirkung unter der Behandlung mit Fedratinib. Ein strukturiertes Vorgehen zur sicheren Fortführung der Therapie bei gleichzeitiger Minimierung des Blutungsrisikos ist gemäß Fachinformation angeraten. Die in der Fachinformation detailliert beschriebenen Empfehlungen ermöglichen eine kontrollierte Anpassung der Therapie und tragen dazu bei, Thrombozytopenien sowie weitere UE (wie z. B. Anämie), die der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</td></tr></table>		SOC/PT	Einordnung und Handhabung	SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT Diarrhoe PT Übelkeit PT Obstipation PT Erbrechen	Gastrointestinale Ereignisse sind bekannte Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Fedratinib (BMS 2025). Die in der Studie FREEDOM2 unter der Behandlung mit Fedratinib aufgetretenen UE mit den PT Diarrhoe, Übelkeit, Obstipation und Erbrechen waren nahezu alle mild oder moderat (siehe Modul 4 A, Anhang 4-G des Nutzendossiers). Durch die in der Fachinformation beschriebenen prophylaktischen Maßnahmen sind die bekannten gastrointestinalen Ereignisse handhabbar (BMS 2025).	SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT Thrombozytopenie	Thrombozytopenien sind eine bekannte Nebenwirkung unter der Behandlung mit Fedratinib. Ein strukturiertes Vorgehen zur sicheren Fortführung der Therapie bei gleichzeitiger Minimierung des Blutungsrisikos ist gemäß Fachinformation angeraten. Die in der Fachinformation detailliert beschriebenen Empfehlungen ermöglichen eine kontrollierte Anpassung der Therapie und tragen dazu bei, Thrombozytopenien sowie weitere UE (wie z. B. Anämie), die der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist insgesamt ein Nachteil für Fedratinib festzustellen.
SOC/PT	Einordnung und Handhabung							
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT Diarrhoe PT Übelkeit PT Obstipation PT Erbrechen	Gastrointestinale Ereignisse sind bekannte Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Fedratinib (BMS 2025). Die in der Studie FREEDOM2 unter der Behandlung mit Fedratinib aufgetretenen UE mit den PT Diarrhoe, Übelkeit, Obstipation und Erbrechen waren nahezu alle mild oder moderat (siehe Modul 4 A, Anhang 4-G des Nutzendossiers). Durch die in der Fachinformation beschriebenen prophylaktischen Maßnahmen sind die bekannten gastrointestinalen Ereignisse handhabbar (BMS 2025).							
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT Thrombozytopenie	Thrombozytopenien sind eine bekannte Nebenwirkung unter der Behandlung mit Fedratinib. Ein strukturiertes Vorgehen zur sicheren Fortführung der Therapie bei gleichzeitiger Minimierung des Blutungsrisikos ist gemäß Fachinformation angeraten. Die in der Fachinformation detailliert beschriebenen Empfehlungen ermöglichen eine kontrollierte Anpassung der Therapie und tragen dazu bei, Thrombozytopenien sowie weitere UE (wie z. B. Anämie), die der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							

⁶ In seiner Nutzenbewertung in Abschnitt 4.5 schreibt der G-BA, dass „SUE“ der folgenden „SOC und PT häufiger (≥ 10 % Unterschied zwischen den Studienarmen) im Fedratinib- als im BAT-Arm auftraten: SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (41,0 % vs. 28,4 %), PT Thrombozytopenie (20,1 % vs. 6,0 %), SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (12,7 % vs. 1,5 %)“ (G-BA 2025a). Hierbei handelt es sich jedoch jeweils um UE mit NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4.

Stellungnehmer: Bristol Myers Squibb

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zuzuordnen sind, wirksam zu vermeiden (BMS 2025).	
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Die in der Studie FREEDOM2 unter der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen am häufigsten aufgetretenen Ereignisse waren UE mit den PT Appetit vermindert und Hyperkaliämie, die jeweils bei nur 9 % der Patient:innen unter der Behandlung mit Fedratinib beobachtet wurden. Die Häufung in den Ereignissen, die der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zuzuordnen sind, setzt sich demnach aus einer Vielzahl von sehr wenigen Beobachtungen einzelner UE mit verschiedenen PT aus dieser SOC zusammen (siehe Modul 4 A, Anhang 4-G des Nutzendossiers). Demgegenüber sind die gemäß Fachinformation unter der Behandlung mit Fedratinib häufig zu erwartenden UE mit den PT Lipase erhöht und Amylase erhöht in der Studie FREEDOM2 nur bei einem/einer bzw. keinem/keiner Patienten/Patientin aufgetreten, was darauf schließen lässt, dass diese durch die empfohlenen Überwachungsmaßnahmen weitestgehend vermieden werden können (BMS 2025).	
SOC Untersuchungen PT Vitamin B1 erniedrigt ⁷	Gemäß den Vorgaben zur Kodierung von UE werden unter dem PT Vitamin B1 erniedrigt Befunde auf Basis von Laborwerten zusammengefasst, die keine klinische Diagnose darstellen (MSSO 2025). Unabhängig davon sollten vor dem Hintergrund, dass ein Mangel an Thiamin (Vitamin B1) zur Entwicklung einer Wernicke-Enzephalopathie führen kann, bei der Anwendung von Fedratinib eine Thiaminsupplementierung erfolgen und die Thiaminspiegel überwacht werden (BMS 2025). Diese Maßnahmen dienen der effektiven Prävention und Kontrolle potenziell schwerwiegender Komplikationen wie der Wernicke-Enzephalopathie.	

⁷ In seiner Nutzenbewertung führt der G-BA den PT Vitamin B1 erhöht auf (G-BA 2025a). Hierbei handelt es sich jedoch um den PT Vitamin B1 erniedrigt (siehe Modul 4, Anhang 4-G des Nutzendossiers).

Stellungnehmer: Bristol Myers Squibb

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Unter der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege wurden unter der Behandlung mit Fedratinib am häufigsten UE mit den PT Akute Nierenschädigung (6,7 %), Chronische Nierenerkrankung (4,5 %) und Nierenfunktionsstörung (4,5 %) berichtet, wobei diese Ereignisse nur bei einer geringen Anzahl der Patient:innen auftraten (siehe Modul 4 A, Anhang 4-G des Nutzendossiers). Da die Behandlung mit Fedratinib bekanntermaßen zu einer Erhöhung des Kreatininspiegels führen kann, sind Überwachungsmaßnahmen und ggf. Dosisanpassungen empfohlen, womit Fedratinib bei eingeschränkter Nierenfunktion angewendet werden kann (BMS 2025).	
Abkürzungen: PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis		
Zusammenfassend sind die in der Studie FREEDOM2 beobachteten UE in Einklang mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Fedratinib. Maßnahmen zur Handhabung dieser Ereignisse sind in der Fachinformation detailliert beschrieben, wodurch eine frühzeitige Erkennung und effektive Kontrolle ermöglicht wird. Die in der Studie FREEDOM2 unter der Behandlung mit Fedratinib im Vergleich zur Behandlung mit BAT häufiger aufgetretenen UE stellen den Vorteil in Bezug auf die Reduktion des Milzvolumens und die Verbesserung der Symptomatik nicht infrage. Das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis von Fedratinib ist durch die Zulassung sowie die Anerkennung und Bestätigung des Orphan Drug Status durch die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) bestätigt. Bereits im Rahmen der initialen Anerkennung des Orphan Drug Status verwies die EMA auf einen potenziellen signifikanten Nutzen von Fedratinib gegenüber bestehenden Therapieoptionen und verifizierte diesen auch durch die Bestätigung des Orphan Drug Status (EMA 2013, 2021; Europäische Kommission 2021). Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen von Fedratinib Für Fedratinib als Orphan Drug gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V und der Verfo des G-BA durch die Zulassung als belegt (G-BA 2025b). Auf Basis		

Stellungnehmer: Bristol Myers Squibb

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der Ergebnisse der Studie FREEDOM2 kann der Zusatznutzen von Fedratinib für Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die zuvor mit Ruxolitinib behandelt wurden, gegenüber der bis zur Zulassung von Fedratinib vorhandenen, besten verfügbaren Therapieoption quantifiziert werden. In der Gesamtschau zeigen die Ergebnisse der Studie FREEDOM2, dass Fedratinib bei der Behandlung von zuvor mit Ruxolitinib behandelten MF-Patient:innen eine Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für die Patient:innen spürbaren, bedeutsamen Abnahme der krankheitsbedingten Symptomlast und einer Linderung der Erkrankung ermöglicht. Dabei ist das Sicherheitsprofil von Fedratinib gut charakterisiert und die unter der Behandlung mit Fedratinib bekanntermaßen zu erwartenden UE sind durch gezielte Maßnahmen handhabbar. Fedratinib stellt damit eine wirksame und sichere Therapieoption mit einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer Behandlung mit BAT dar, die einen wichtigen, therapeutischen Bedarf in der Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, deckt. Fedratinib bietet für die schwerkranken Patient:innen im Anwendungsgebiet eine wichtige und bedeutsame Therapiealternative zu einer Behandlung mit BAT.	Aus den Daten zur Morbidität lassen sich zusammenfassend keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten. Basierend auf den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Fedratinib ein Nachteil im Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3). Im Detail liegen zudem Nachteile für einzelne Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse vor. In der Gesamtschau wird für Fedratinib ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt, festgestellt. Relevante Unsicherheiten ergeben sich maßgeblich durch das offene Studiendesign und den hohen Anteil fehlender Werte im Endpunkt „Symptomansprechen mittel MFSAF“. Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird als „Anhaltspunkt“ eingestuft.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-	-	

Literaturverzeichnis

1. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2023. *Primary Clinical Study Report for Study FEDR-MF-002 - A Phase 3, Multicenter, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fedratinib Compared to Best Available Therapy in Subjects With DIPSS-Intermediate or High_Risk Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis and Previously Treated with Ruxolitinib. CSR from Aug 28 2023.*
2. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2025. *Inrebic® 100 mg Hartkapseln. Februar 2025 (Stand der Fachinformation).* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 04.06.2025.
3. Cervantes F., Dupriez B., Pereira A. et al. 2009. *New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment.* Blood 113 (13), S. 2895–2901.
4. Europäische Kommission 2021. *DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 8.2.2021 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Inrebic - Fedratinib" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates.* Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210208150482/dec_150482_de.pdf, abgerufen am: 16.06.2025.
5. European Medicines Agency (EMA) 2013. *Public summary of opinion on orphan designation N-tert-butyl-3-[(5-methyl-2-[[4-(2-pyrrolidin-1ylethoxy)phenyl]amino]pyrimidin-4-yl)amino] benzenesulfonamide dihydrochloride monohydrate for the treatment of primary myelofibrosis.* Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-10-794>, abgerufen am: 16.06.2025.
6. European Medicines Agency (EMA) 2021. *Orphan Maintenance Assessment Report Inrebic (fedratinib).* Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/orphan-maintenance-report/inrebic_-_orphan_maintenance_ar_en.pdf, abgerufen am: 17.06.2025.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V - Ruxolitinib. Beschluss vom 6. November 2014.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2996/2014-11-06_AM-RL-XII_Ruxolitinib_2014-05-15-D-108_TrG.pdf, abgerufen am: 04.06.2025.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Wirkstoff: Fedratinib.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4518/2021-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Fedratinib_D-650.pdf, abgerufen am: 04.06.2025.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Wirkstoff: Momelotinib.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7498/2024-02-15_Nutzenbewertung-G-BA_Momelotinib_D-1040.pdf, abgerufen am: 04.06.2025.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025a. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Wirkstoff: Fedratinib: Nutzenbewertung nach Fristablauf*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8505/2025-03-01_Nutzenbewertung-G-BA_Fedratinib_D-1168.pdf, abgerufen am: 04.06.2025.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025b. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17. Oktober 2024 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 28.05.2025 B2 in Kraft getreten am 29. Mai 2025*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3830/VerfO_2024-10-17_iK_2025-05-29.pdf, abgerufen am: 17.06.2025.
12. Griesshammer M., Baerlocher G. M., Döhner K. et al. 2023. *Leitlinie ICD-10 D47.1 Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen: Primäre Myelofibrose (PMF)*. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/primaere-myelofibrose-pmf/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 04.06.2025.
13. Gupta V., Cerquozzi S., Foltz L. et al. 2020. *Patterns of Ruxolitinib Therapy Failure and Its Management in Myelofibrosis: Perspectives of the Canadian Myeloproliferative Neoplasm Group*. JCO Oncology Practice 16 (7), S. 351–359.
14. Harrison C. N., Koschmieder S., Foltz L. et al. 2017a. *The impact of myeloproliferative neoplasms (MPNs) on patient quality of life and productivity: results from the international MPN Landmark survey*. Annals of Hematology 96 (10), S. 1653–1665.
15. Harrison C. N., Mesa R., Talpaz M. et al. 2024. *Efficacy and safety of fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (FREEDOM2): results from a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial*. The Lancet Haematology 11 (10), S. e729-e740.
16. Harrison C. N., Schaap N., Vannucchi A. M. et al. 2017b. *Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study*. The Lancet: Haematology 4 (7), S. e317-e324.
17. Harrison C. N., Schaap N., Vannucchi A. M. et al. 2019. *Health-Related Quality of Life (HRQoL) with Fedratinib, a Selective, Oral Inhibitor of Janus Kinase 2 (JAK2), in the Phase II JAKARTA2 Study in Patients with Intermediate- or High-Risk Myelofibrosis Previously Treated with Ruxolitinib*. Blood 134 (Supplement_1), S. 2207.
18. Harrison C. N., Schaap N., Vannucchi A. M. et al. 2020. *Fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: An updated analysis of the JAKARTA2 study using stringent criteria for ruxolitinib failure*. American Journal of Hematology 95 (6), S. 594–603.
19. Khan M., Siddiqi R. und Gangat N. 2017. *Therapeutic options for leukemic transformation in patients with myeloproliferative neoplasms*. Leukemia Research 63 (n.a.), S. 78–84.
20. Kiladjian J.-J., Zachee P., Hino M. et al. 2020. *Long-term efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in polycythaemia vera (RESPONSE): 5-year follow up of a phase 3 study*. The Lancet Haematology 7 (3), S. e226-e237.

21. MedDRA® Maintenance and Support Services Organization (MSSO) 2025. *Introductory Guide MedDRA Queries Version 28.0: März 2025*. Verfügbar unter: https://admin.new.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_28_0_English.pdf, abgerufen am: 16.06.2025.
22. Mesa R., Harrison C., Oh S. T. et al. 2022. *Overall survival in the SIMPLIFY-1 and SIMPLIFY-2 phase 3 trials of momelotinib in patients with myelofibrosis*. *Leukemia* 36 (9), S. 2261–2268.
23. Mesa R. A., Schaap N., Vannucchi A. M. et al. 2019. *Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Patients with Myelofibrosis Treated with Fedratinib, an Oral, Selective Inhibitor of Janus Kinase 2 (JAK2), in the Randomized, Placebo-Controlled, Phase III JAKARTA Study*. *Blood* 134 (Supplement_1), S. 704.
24. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2025. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Myeloproliferative Neoplasms, Version 1.2025*. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/guidelines/category_1, abgerufen am: 04.06.2025.
25. Novartis Pharma GmbH 2025. *Jakavi® Tabletten: Januar 2025 (Stand der Fachinformation)*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 09.06.2025.
26. Pardanani A., Harrison C., Cortes J. E. et al. 2015. *Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial*. *JAMA Oncology* 1 (5), S. 643–651.
27. Petruk C. und Mathias J. 2020. *The Myeloproliferative Neoplasm Landscape: A Patient's Eye View*. *Advances in Therapy* 37 (5), S. 2050–2070.
28. Sangle N., Cook J., Perkins S. et al. 2014. *Myelofibrotic transformations of polycythemia vera and essential thrombocythemia are morphologically, biologically, and prognostically indistinguishable from primary myelofibrosis*. *Applied Immunohistochemistry Molecular Morphology* 22 (9), S. 663–668.
29. Stahl M. und Zeidan A. M. 2017. *Management of myelofibrosis: JAK inhibition and beyond*. *Expert Review of Hematology* 10 (5), S. 459–477.
30. Talpaz M. und Kiladjian J. J. 2021. *Fedratinib, a newly approved treatment for patients with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis*. *Leukemia* 35 (n. a.), S. 1–17.
31. Tefferi A. 2023. *Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management*. *Am J Hematol* 98 (5), S. 801–821.
32. Tefferi A., Lasho T. L., Jimma T. et al. 2012. *One thousand patients with primary myelofibrosis: the mayo clinic experience*. *Mayo Clinic Proceedings* 87 (1), S. 25–33.
33. Verstovsek S., Vannucchi A. M., Griesshammer M. et al. 2016. *Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: 80-week follow-up from the RESPONSE trial*. *Haematologica* 101 (7), S. 821–829.

5.2 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	18. Juni 2025
Stellungnahme zu	Fedratinib/Inrebic
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bewertung der Endpunkte Morbidität & Lebensqualität In der Nutzenbewertung weicht der G-BA von den als patientenrelevant definierten Endpunkten des pUs ab. Während GSK die Kontinuität des G-BA bezüglich der Rücklaufquoten zur Bewertung der Endpunkte im Bereich Morbidität und Lebensqualität nachvollziehen kann, bleiben auch patientenrelevante Verbesserungen wie die Reduktion des Milzvolumens in der Bewertung unberücksichtigt. Die Reduktion des Milzvolumens wird in der Literatur als direkter Surrogatparameter für das Gesamtüberleben bei Patienten mit Myelofibrose, welche unter Behandlung mit einem JAK-Inhibitor stehen, beschrieben [1]. Neben den potenziell direkt Splenomegalie-assoziierten Symptomen wie abdominale Beschwerden, Gewichtsverlust, Ischämie und schmerzhaften Episoden von Milzinfarkten, kann eine Vergrößerung der Milz des Weiteren zu Verschlechterungen in Bezug auf Anämien, Thrombopenien und Leukopenien führen [2, 3]. Diese sind wiederum ihrerseits mit weiteren Symptomen wie Fatigue, Infektionsrisiko oder Blutungen verbunden. GSK unterstützt somit diesbezüglich die Meinung, dass der Endpunkt Milzansprechen als patientenrelevant zu bewerten ist.	<i>Fazit des Milzansprechens und des Symptomatikansprechens mittels MFSAF</i> Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens, verbunden mit einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome, wird als patientenrelevant erachtet. Vorliegend wurde das Milzansprechen mittels bildgebender Verfahren erhoben. In den stetigen Auswertungen für den MFSAF-TSS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fedratinib, von dem jedoch keine klinische Relevanz abgeleitet werden kann. Im Ergebnis lässt sich für die Symptomatik kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied ableiten, weshalb das Milzansprechen als primärer Endpunkt der Studie FREEDOM2 nur ergänzend dargestellt wird.
Berücksichtigung aktueller Leitlinien zur Bewertung des therapeutischen Standards Im Dossier zur Nutzenbewertung von Fedratinib wird Momelotinib als derzeit nicht dem therapeutischen Standard entsprechend beschrieben. Diese Einschätzung basiert auf den Onkopedia-Leitlinien von Dezember	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2023, die vor der Markteinführung von Mometoninib im Februar 2024 erstellt wurden. Eine Aktualisierung der Leitlinien, die Mometoninib als Standardtherapie für Patienten mit klinisch symptomatischen Anämien oder moderater bis schwerer Anämie und Thrombozyten >25 G/l einordnen wird, steht unmittelbar bevor. Dies wurde bereits von Prof. Griesshammer, Erstautor der Leitlinie, im Mai 2025 angekündigt [4]. Die Bezeichnung des therapeutischen Standards sollte daher die unmittelbar bevorstehende Leitlinienaktualisierung berücksichtigen.	

Literaturverzeichnis

1. Sastow, D.L., et al., *Systematic Review and Meta-Analysis of Spleen Volume Reduction and Overall Survival in Myelofibrosis Patients Treated with JAK-Inhibitors*. Blood, 2024. **144**: p. 6665.
2. Mughal, T.I., et al., *Myelofibrosis-associated complications: pathogenesis, clinical manifestations, and effects on outcomes*. Int J Gen Med, 2014. **7**: p. 89-101.
3. Mesa, R.A., et al., *Palliative goals, patient selection, and perioperative platelet management: outcomes and lessons from 3 decades of splenectomy for myelofibrosis with myeloid metaplasia at the Mayo Clinic*. Cancer, 2006. **107**(2): p. 361-70.
4. *AlgorithMuss Talk - Myelofibrose* 2025; Available from: <https://medtoday.de/auth/login>.

5.3 Stellungnahme des vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.06.2025
Stellungnahme zu	Fedratinib (Inrebic)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Juni 2025 eine Nutzenbewertung zu Fedratinib (Inrebic) von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA veröffentlicht. Das Orphan Drug Fedratinib ist unter anderem zugelassen zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit primärer Myelofibrose (PMF), Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose (Post-PV-MF) oder Post-Essentieller Thrombozythämie-Myelofibrose (Post-ET-MF), die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden. Beim zurückliegenden befristeten Beschluss des Orphan Drugs sah der G-BA einen Anhaltspunkt für einen nichtquantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt. In der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse sieht die G-BA-Geschäftsstelle nun einen Vorteil in der Endpunktkategorie der Morbidität sowie einen Nachteil bei Nebenwirkungen. Der Hersteller beansprucht einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA unter anderem die relevanten Endpunkte Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS und Milzansprechen mittels MRT/CT nicht oder nur teilweise berücksichtigt wurden. Der Ausschluss dieser Endpunkte widerspricht	In der Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zum Milzansprechen, zum Symptomansprechen, erhoben mittels MFSAF, sowie zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30) und zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) vor. Für das Milzansprechen, erhoben mittels bildgebender Verfahren (MRT/CT), zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fedratinib. Hinsichtlich des Symptomansprechen mittels MFSAF zeigt sich in den vorliegenden stetigen Auswertungen ein statistisch

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft. Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Sie sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.	signifikanter Unterschied zugunsten von Fedratinib. Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens, verbunden mit einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome, wird als patientenrelevant erachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) des MFSAF-TTS liegt innerhalb der Irrelevanzschwelle (-0,2 bis 0,2), sodass nicht abgeleitet werden kann, dass der beobachtete Effekt im Symptomansprechen mittels MFSAF klinisch relevant ist. Im Ergebnis lässt sich für die Symptomatik kein relevanter Unterschied feststellen. Zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) und dem Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D-VAS) liegen aufgrund eines zu hohen Anteils fehlender Werte keine geeigneten Daten vor. Dies trifft auch auf die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zu.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.4 Stellungnahme der DGHO und MPN

Datum	23. Juni 2025
Stellungnahme zu	Fedratinib
Stellungnahme von	<i>DGHO, German Study Group MPN</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, MPN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
1. Zusammenfassung Diese erneute Nutzenbewertung von Fedrabinib (Inrebic®) wird nach Ablauf der im ersten Verfahren festgelegten Frist durchgeführt. Fedratinib ist zugelassen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit primärer Myelofibrose (PMF) sowie der sekundären Myelofibrose nach Polycythaemia Vera (Post-PV-MF) oder nach Essentieller Thrombozythämie (Post-ET-MF), die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt oder die mit Ruxolitinib vorbehandelt sind. Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss im Erstverfahren zu Fedratinib sollen in der erneuten Nutzenbewertung Ergebnisse für Pat. aus der Studie FREEDOM2 bewertet werden. Der G-BA hat aufgrund des Orphan-Drug-Status den Bericht selbst erstellt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1. Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG <table><tr><td></td><td>G-BA</td><td colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</td><td colspan="2">G-BA</td></tr><tr><td>Subgruppe</td><td>ZVT</td><td>Zusatznutzen</td><td>Ergebnissicherheit</td><td>Zusatznutzen</td><td>Ergebnissicherheit</td></tr><tr><td>-</td><td>-</td><td>beträchtlich</td><td>Hinweis</td><td>-</td><td>-</td></tr></table> pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie; Unsere Anmerkungen sind: Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde keine ZVT festgelegt. Bestverfügbare Therapie war eine angemessene Vergleichstherapie. Inzwischen ist Momelotinib in dieser Indikation zugelassen. Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen und weiter unten im Detail kommentiert.		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA		Subgruppe	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	-	beträchtlich	Hinweis	-	-
	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA														
Subgruppe	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit													
-	-	beträchtlich	Hinweis	-	-													

Stellungnehmer: DGHO, MPN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist FREEDOM2, eine Phase IIIb-Studie zum Vergleich von Fedratinib gegenüber bestverfügbarer Therapie (BAT). Die Randomisierung erfolgt 2:1 zugunsten von Fedratinib. Die große Mehrzahl der Pat. im Kontrollarm erhielt Ruxolitinib. Weiteres Ziel war die Verbesserung des Nebenwirkungsmanagements. • Fedratinib führte gegenüber BAT zur signifikanten Reduktion der Milzgröße und zur Linderung der Symptomatik. • Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse unter Fedratinib lag signifikant höher als im Kontroll-Arm. Am häufigsten traten hämatologische und gastrointestinale Nebenwirkungen auf. Die Therapieabbruchrate im Fedratinib-Arm war exakt so hoch wie die Sterberate, eine ungewöhnliche Koinzidenz. • Parameter der Lebensqualität und des Patient-Reported-Outcome wurden nicht positiv beeinflusst. Bei der Myelofibrose besteht ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf. Fedratinib bietet eine zusätzliche, wertvolle Therapieoption bei diesen Symptom-belasteten Pat. Fedratinib wird vor allem bei Pat. ohne Anämie und ohne schwere Thrombozytopenie empfohlen.	
2. Einleitung Die Myelofibrose ist eine seltene klonale Erkrankung der pluripotenten hämatopoetischen Stamm- und Progenitorzellen [1]. Charakteristisch ist die abnorme Proliferation der Hämatopoese, verbunden mit einer pathologisch gesteigerten Faserbildung im Knochenmark, was durch eine Dysregulation des JAK2-Signalwegs verursacht wird. Die Myelofibrose kann entweder de novo als primäre Myelofibrose (PMF) oder sekundär aus einer Polycythaemia Vera (PV) oder einer essentiellen Thrombozythämie (ET) als sogenannte post-PV- (post-PV-MF) bzw. post-ET-Myelofibrose (post-ET-MF) entstehen, die auch als sekundäre Myelofibrosen bezeichnet werden. Die letzte Aktualisierung der WHO-Klassifikation erfolgte im Jahr 2022 ohne signifikante Änderungen bei PMF und präPMF [2, 3].	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
3. Stand des Wissens	

Stellungnehmer: DGHO, MPN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Therapie der Myelofibrose orientiert sich an der Zuordnung zur Risikogruppe, an der Symptomatik und der Komorbidität. Die einzige potentiell kurative Therapie ist die allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) [4]. Eine alloSZT sollten insbesondere Pat. in den prognostisch ungünstigen Stadien Intermediärrisiko 2 und Hochrisiko erhalten oder Pat., die unzureichend auf eine JAK-Inhibitor Therapie ansprechen [1], wenn sie in einem transplantationsfähigen Zustand sind und ein biologisches Alter bis zu etwa 70 Jahren haben. Nach Vortherapie mit einem JAK-Inhibitor [5, 6] wird bei Refraktärität oder Unverträglichkeit eine Therapie mit Momelotinib oder Fedratinib empfohlen. Momelotinib ist ein niedermolekularer JAK1-, JAK2- und ACVR1-Inhibitor. Nach Vorbehandlung führte Momelotinib in der offenen Studie SIMPLIFY-2 gegenüber bestverfügbarer Therapie zur Erhöhung der Rate transfusionsfreier Pat. [7] und in MOMENTUM gegenüber Danazol zur signifikanten Erhöhung der Rate transfusionsfreier Pat, zur stärkeren Verbesserung des Total Symptom Score und weiterer Parameter der Lebensqualität [8, 9]. Fedratinib ist ein JAK2- und FLT3-Inhibitor. Er wurde in Europa auf der Basis der Daten der Phase III JAKARTA und JAKARTA-2 Studien zugelassen [10-15]. Fedratinib zeigte eine klinisch bedeutsame Reduktion des Milzvolumens und der Symptomatik bei Pat., deren Erkrankung unter Ruxolitinib progredient verlief. Der Studienprozess war im November 2013 aufgrund des Auftretens einer Wernicke-Enzephalopathie bei 8 Pat. gestoppt worden. Alle waren mit Fedratinib 500mg behandelt worden. Die Phase-IIIb-Studie FREEDOM2 evaluiert Wirksamkeit und Sicherheit von Fedratinib und enthält proaktive Strategien zur Verhinderung von gastrointestinalen Nebenwirkungen, Senkung des Thiamin-Spiegels und zum Monitoring von Hinweisen auf eine Enzephalopathie. Daten aus FREEDOM2 sind in Tabelle 2 zusammengefasst. <i>Tabelle 2: Fedratinib bei Myelofibrose nach JAKi-Vortherapie</i>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, MPN

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Milz- ansprechen ²	MFSAF-TSS ³	ÜL ⁴	
FREEDOM2, Dossier	PMF, Post-ET-PMF, Post-PV-MF, jeweils Intermediärrisiko-2 oder Hochrisiko	BAT ⁵	Fedrabinib 400 mg	201	5,86 vs 35,82 ⁶ p = 0,0004	16,9 vs 34,1 p = 0,0259	4,5 vs 9,7 p = 0,1939	
¹ N – Anzahl Pat.; ² Rate der Pat. mit einer Reduktion der Milzgröße $\geq 35\%$, nach 24 Wochen, ³ Myelofibrosis Symptom Assessment Form Version 4.0 Total Symptom Score; ⁴ ÜL – Anzahl Ereignisse bis zum Ende von Zyklus 6; ⁵ BAT – bestverfügbare Therapie; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Methode;								

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, German Study Group MPN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Fedratinib 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) Es gibt in dieser Therapiesituation aufgrund der unterschiedlichen Vortherapien keine, für alle Pat. gültige Standardtherapie. Inzwischen ist Momelotinib eine Alternative, insbesondere bei Pat. mit Anämie.	Die Ausführungen der werden zur Kenntnis genommen.
	4. 2. Studien Basis der frühen Nutzenbewertung ist die offene, randomisierte Phase-IIIb-Studie FREEDOM. Sie begann im September 2019. Das mediane Alter der eingeschlossenen Pat. lag bei 69 Jahren. Die Verteilung auf die Risikogruppen war folgendermaßen: - Intermediärrisiko-2 76,1% - Hochrisiko 22,9% - Unbekannt 2,0% Die am häufigsten im BAT-Arm eingesetzten Therapieformen waren: - Ruxolitinib 77,6%	Der pharmazeutische Unternehmer hat für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf die Daten der Studie FREEDOM2 eingereicht. Bei der FREEDOM2-Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie. Die Studie unterteilte sich in eine mindestens 24-wöchige (6 Zyklen) vergleichende Behandlungsphase, in welcher Fedratinib gegenüber der besten verfügbaren Therapie (Best Available Therapy, BAT) verglichen wurde, gefolgt von einer Nachbeobachtungsphase und einem Survival Follow-up. Als BAT wurde überwiegend Ruxolitinib (77,6 %), Transfusionen mit roten Blutkörperchen (28,4 %) und Hydroxyurea (17,9 %) verwendet. Nach Ende des 6. Zyklus der Behandlungsphase war ein Treatment-Switch für Personen im Kontrollarm von BAT zu Fedratinib möglich, den eine Mehrzahl der Patientinnen und Patienten durchführte. Die Studie wurde in 78

Stellungnehmer: DGHO, German Study Group MPN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- EK-Transfusionen 28,4% - Hydroxyurea 17,9% - keine Therapie 3,0% Der letzte Datenschnitt erfolgte am 27. Dezember 2022. Erste Ergebnisse wurden in Peer Review Journals publiziert [16].	Studienzentren in Europa, Asien und Australien durchgeführt. Studienbeginn war am 9. September 2019.
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Mortalität - Gesamtüberleben Die Mortalität wird im Dossier als Anteil der bis zum Ende von Zyklus 6 verstorbenen Pat. Zu diesem Zeitpunkt lag die Todesfallrate höher im Fedratinib- als im BAT-Arm.	Der Endpunkt Gesamtüberleben ist als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der Todesursache operationalisiert. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Milzansprechrage Die Milzansprechrage (= Reduktion des Milzvolumens) war primärer Endpunkt der Zulassungsstudien. Als Kriterium des Ansprechens war eine Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ (entsprechend einer 50%igen Reduktion der Milzlänge) festgelegt worden. Es wird im Dossier als Anteil der Pat. mit Reduktion des	Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens, verbunden mit einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome, wird als patientenrelevant erachtet. Vorliegend wurde das Milzansprechen mittels bildgebender Verfahren erhoben. In den stetigen Auswertungen für den MFSAF-TSS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fedratinib, von dem jedoch keine klinische Relevanz abgeleitet werden kann.

Stellungnehmer: DGHO, German Study Group MPN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Milzvolumens um $\geq 35\%$ zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline dargestellt. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Fedratinib.	Im Ergebnis lässt sich für die Symptomatik kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied ableiten, weshalb das Milzansprechen als primärer Endpunkt der Studie FREEDOM2 nur ergänzend dargestellt wird.
	4. 3. 2. 2. Symptomatik In FREEDOM2 wurden Myelofibrose (MF) - bedingte Symptome mittels des MFSAF-Fragebogens erhoben. Er erfasst MF-charakteristische Symptome wie linksseitige Oberbauchschmerzen, Völlegefühl, Nachtschweiß, Juckreiz, Myalgie oder Knochenschmerzen und fasst sie in einem Summenscore (Total Symptom Score (TSS) zusammen. Hier zeigte sich eine deutliche Verbesserung der Symptome gegenüber der Kontrolle.	Hinsichtlich des Symptomansprechen mittels MFSAF zeigt sich in den vorliegenden stetigen Auswertungen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fedratinib. Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens, verbunden mit einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome, wird als patientenrelevant erachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) des MFSAF-TTS liegt innerhalb der Irrelevanzschwelle (-0,2 bis 0,2), sodass nicht abgeleitet werden kann, dass der beobachtete Effekt im Symptomansprechen mittels MFSAF klinisch relevant ist. Im Ergebnis lässt sich für die Symptomatik kein relevanter Unterschied feststellen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-reported Outcome In FREEDOM2 wurde die Lebensqualität mittels des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS erhoben. Mittels des QLQ-C30 zeigte sich bei der Mehrheit der Symptomskalen bis Zyklus 6 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei der Symptomskala Diarrhoe lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Fedratinib vor.	Zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) und dem Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D-VAS) liegen aufgrund eines zu hohen Anteils fehlender Werte keine geeigneten Daten vor. Dies trifft auch auf die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zu.
	4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten in FREEDOM2 häufiger unter Fedratinib als im Kontrollarm auf (66,4 vs 43,3%). Am häufigsten traten Anämie und Thrombozytopenie sowie Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit und Muskelkrämpfe auf. Enzephalopathien traten signifikant häufiger im Fedratinib-Arm auf. Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen war höher im Fedratinib- als im BAT-Arm, 9,7 vs 5,97%.	Bei den Nebenwirkungen ergibt sich für die schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ein statistisch signifikanter Nachteil für Fedratinib. Für schwerwiegende UE und Abbruch wegen UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Im Detail liegen zudem Nachteile für einzelne Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse vor. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist insgesamt ein Nachteil für Fedratinib festzustellen.

Stellungnehmer: DGHO, German Study Group MPN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	5. Bericht des G-BA Der Bericht des G-BA ist detailliert. Der Bericht enthält keinen Vorschlag zur Quantifizierung des Zusatznutzens. In der Zusammenfassung wird ein signifikanter Unterschied zugunsten von Fedratinib gegenüber Placebo beim Symptomansprechen festgestellt. Bei der Rate unerwünschter Ereignisse werden signifikante Unterschiede zuungunsten von Fedratinib festgestellt. Der Endpunkt „Milzansprechen mittels MRT/CT“ wird in der Nutzenbewertung als „ergänzend“ aufgeführt.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	6. Kombinationstherapie Fedratinib wird regelhaft nicht in Kombination mit anderen ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	7. Diskussion Fedratinib ist ein wirksamer JAK-Inhibitor. Auch in FREEDOM2 führte Fedratinib zur Reduktion der Milzgröße und zur Linderung MF-assoziiierter Symptome, hier gegenüber bestverfügbarer Therapie. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung halten wir diese Aspekte für besonders relevant.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Endpunkte</u> Der vielleicht wichtigste Endpunkt bei Pat. mit primärer oder sekundärer, behandlungsbedürftiger MF ist die Verbesserung der Lebensqualität. Dieser Endpunkt wurde auch FREEDOM2 erreicht und bestätigte die Ergebnisse der Zulassungsstudien JAKARTA und JAKARTA2 zeigten sich ebenfalls deutliche Verbesserungen im intraindividuellen Verlauf. Auch die Milzgröße ist ein guter Parameter zum Nachweis der Wirksamkeit einer Therapie bei der MF. Die Milzansprechrage war primärer Studienendpunkt. Eine Splenomegalie kann per se symptomatisch durch Druckgefühl im linken Oberbauch und/oder durch Einengung des Magenvolumens sein, allerdings nur bei einem Teil der Pat.. In der Zusammenschau mit den Symptomen ist die Reduktion der Milzgröße ein relevanter Endpunkt. <u>Nebenwirkungen</u> Die Mehrzahl der Fedratinib-assoziierten Nebenwirkungen liegen im Laborbereich und sind klinisch nicht symptomatisch. Sie betreffen vor allem hämatologische Parameter und sind zur Steuerung der Dosierung relevant. Subjektiv belastend sind die gastrointestinalen Nebenwirkungen.	In der Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zum Milzansprechen, zum Symptomanprechen, erhoben mittels MFSAF, sowie zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30) und zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) vor. Für das Milzansprechen, erhoben mittels bildgebender Verfahren (MRT/CT), zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fedratinib. Hinsichtlich des Symptomanprechen mittels MFSAF zeigt sich in den vorliegenden stetigen Auswertungen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fedratinib. Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens, verbunden mit einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome, wird als patientenrelevant erachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) des MFSAF-TTS liegt innerhalb der Irrelevanzschwelle (-0,2 bis 0,2), sodass nicht abgeleitet werden kann, dass der beobachtete Effekt im Symptomanprechen mittels MFSAF klinisch relevant ist. Im Ergebnis lässt sich für die Symptomatik kein relevanter Unterschied feststellen. Zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) und dem Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D-VAS) liegen aufgrund eines zu hohen Anteils fehlender Werte keine geeigneten Daten

Stellungnehmer: DGHO, German Study Group MPN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Encephalopathien traten signifikanter häufiger im Fedratinib-Arm auf. Es wird dringend empfohlen, die Fachinformation zu beachten und den Thiamin-Spiegel vor Beginn der Behandlung mit Fedratinib zu normalisieren und während der Behandlung regelmäßig und wie klinisch angezeigt zu beurteilen. Auffällig ist die Zahl der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse. Die Zahl im Fedratinib-Arm entspricht exakt der Zahl von Todesfällen, im Kontrollarm war sie fast identisch. Es scheint eine detaillierte Auflistung der Gründe für die Therapieabbrüche zu fehlen. <u>Stellenwert von Fedratinib im Therapie-Algorithmus</u> Fedratinib wird empfohlen für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die mit Ruxolitinib vorbehandelt waren oder bisher keinen anderen JAK-Inhibitor erhalten hatten. Die empfohlene Dosis von Fedratinib beträgt 400 mg/Tag. Der Beginn einer Behandlung mit Fedratinib wird bei Pat. mit einem Ausgangswert der Thrombozytenzahl von unter $50 \times 10^9/l$ und einer Neutrophilen Zahl von unter $1 \times 10^9/l$ nicht empfohlen. <u>Arzneimittel-Interaktionen</u>	vor. Dies trifft auch auf die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) zu. Aus den Daten zur Morbidität lassen sich zusammenfassend keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten. Bei den Nebenwirkungen ergibt sich für die schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ein statistisch signifikanter Nachteil für Fedratinib. Für schwerwiegende UE und Abbruch wegen UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Im Detail liegen zudem Nachteile für einzelne Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse vor. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist insgesamt ein Nachteil für Fedratinib festzustellen. Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, German Study Group MPN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die gleichzeitige Verabreichung von Fedratinib mit starken CYP3A4-Inhibitoren erhöht die Wirkspiegel von Fedratinib und erhöht das Risiko von Nebenwirkungen. Hierauf ist bei der Therapie mit Fedratinib zu achten. Bei der Myelofibrose besteht ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf. Fedratinib bietet eine zusätzliche, wertvolle Therapieoption bei diesen Symptombelasteten Pat.	

Literaturverzeichnis

1. Griebshammer M et al.: Onkopedia DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, Juni 2025. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/primaere-myelofibrosepmpf/@@guideline/html/index.html>
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al.: International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood 140:1200-1228, 2022. [DOI:10.1182/blood.2022015850](https://doi.org/10.1182/blood.2022015850)
3. Khoury JD, Solary E, Abela O et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia 36, 1703-1719, 2022. [DOI:10.1038/s41375-022-01613-1](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1)
4. Kröger N, Giorgino T, Scott BL, et al.: Impact of allogeneic stem cell transplantation on survival of patients less than 65 years of age with primary myelofibrosis. Blood 125:3347-3350, 2015. DOI:10.1182/blood-2014-10-608315
5. Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, et al.: Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. J Hematol Oncol 10(1):156, 2017. DOI: 10.1186/s13045-017-0527-7.
6. Kvasnicka HM, Thiele J, Bueso-Ramos CE, et al.: Long-term effects of ruxolitinib versus best available therapy on bone marrow fibrosis in patients with myelofibrosis. J Hematol Oncol 11(1):42, 2018. DOI: 10.1186/s13045-018-0585-5.
7. Harrison CN, Vannucchi AM, Platzbecker U et al.: Momelotinib versus best available therapy in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (SIMPLIFY 2): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Haemat 5:E73-E81, 2018. DOI: [10.1016/S2352-3026\(17\)30237-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30237-5)
8. Verstovsek S, Gerds AT, Vannucchi AM et al.: Momelotinib versus danazol in symptomatic patients with anaemia and myelofibrosis (MOMENTUM): results from an international, double-blind, randomised, controlled, phase 3 study. Lancet 401:269-280, 2023. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02036-0
9. Verstovsek S, Mesa R, Gupta V et al.: Momelotinib long-term safety and survival in myelofibrosis: integrated analysis of phase 3 randomized controlled trials. Blood Adv 7:3582-3591, 2023. DOI: [10.1182/bloodadvances.2022009311](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022009311)
10. Pardanani A, Harrison C, Cortes JE et al.: Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 1:643-651, 2015. DOI: [10.1001/jamaoncol.2015.1590](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.1590)
11. Mesa RA, Schaap N, Vannucchi AM et al.: Patient-reported Effects of Fedratinib, an Oral, Selective Inhibitor of Janus Kinase 2, on Myelofibrosis-related Symptoms and Health-related Quality of Life in the Randomized, Placebo-controlled, Phase III JAKARTA Trial

- Hemasphere 5:e555, 2021. DOI: [10.1097/HS9.0000000000000553](https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000553)
12. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM et al.: Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study. *Lancet Haematol* 4:e317-324, 2017. DOI: [10.1016/S2352-3026\(17\)30088-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30088-1)
 13. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM et al.: Fedratinib Improves Myelofibrosis-related Symptoms and Health-related Quality of Life in Patients with Myelofibrosis Previously Treated with Ruxolitinib: Patient-reported Outcomes from the Phase II JAKARTA2 Trial. *Hemasphere* 5:e562, 2021. DOI: [10.1097/HS9.0000000000000562](https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000562)
 14. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM et al.: Fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: An updated analysis of the JAKARTA2 study using stringent criteria for ruxolitinib failure. *Am J Hematol* 95:594-603, 2020. DOI: [10.1002/ajh.25777](https://doi.org/10.1002/ajh.25777)
 15. Fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: An updated analysis of the JAKARTA2 study using stringent criteria for ruxolitinib failure. *Am J Hematol* 95:594-603, 2020. DOI:10.1002/ajh.25777
 16. Gupta V, Yacoub A, Mesa RA et al.: Safety and efficacy of fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: primary analysis of FREEDOM trial. *Leuk Lymphoma* 65:1314-1324, 2024. DOI: [10.1080/10428194.2024.2346733](https://doi.org/10.1080/10428194.2024.2346733)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



Mündliche Anhörung

**gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses**

hier: Fedratinib

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. Juli 2025
von 16.30 Uhr bis 17.05 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Herr Dr. Kirschner

Frau Rieder

Frau Drews

Frau Streicher

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO):**

Frau Prof. Dr. Al-Ali

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Frau Adad

Frau Schumacher

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 16:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir beschäftigen uns jetzt mit Fedratinib, Myelofibrose-Indikation, jetzt als Kurzform.

Basis der Neubewertung nach Fristablauf sind zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zum anderen die Dossierbewertung der FB Med vom 2. Juni dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer BMS, als weiterer pharmazeutischer Unternehmer GlaxoSmithKline, als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die MPN German Study Group in einer gemeinsamen Stellungnahme und als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Bristol-Myers Squibb müssten anwesend sein Herr Dr. Kirschner, Frau Rieder, Frau Drews und Frau Streicher, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Frau Professor Dr. Al-Ali und Herr Professor Dr. Wörmann, für GlaxoSmithKline Frau Adad und Frau Schumacher sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, zum einen zum Dossier insgesamt, zum Wirkstoff, zum Anwendungsgebiet und zur Bewertung der FB Med vom 2. Juni Stellung zu nehmen. Wer macht das für den pU?

Frau Rieder (BMS): Das übernehme ich gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Rieder.

Frau Rieder (BMS): Vielen Dank. – Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst möchte ich mich für die Möglichkeit bedanken, das Verfahren kurz einzuleiten und die wichtigsten Aspekte aus unserer Sicht zusammenzufassen und darlegen zu können. Bevor ich detailliert auf das Verfahren und den Zusatznutzen von Fedratinib im vorliegenden Anwendungsgebiet eingehe, möchte ich kurz unser heute anwesendes Team vorstellen:

Mit mir gemeinsam sind hier meine Kolleginnen und Kollegen, zum einen Frau Sarah Streicher, die als Biostatistikerin gerne Fragen zur Datengrundlage und Methodik beantwortet, Herr Dr. Andreas Kirschner, der für medizinische Fragen und Fragen zu Versorgungsaspekten verantwortlich ist, und Frau Janika Drews, die für Rückfragen zu methodischen und inhaltlichen Aspekten des Dossiers zur Verfügung steht, die hier mit mir zusammensitzt und für die ich dann auch gerne das X setzen werde, da wir einige technische Probleme haben, wie Sie vielleicht schon gemerkt haben. Entschuldigen Sie dies. Mein Name ist Veronika Rieder, ich verantworte bei Bristol-Myers Squibb den Bereich Market Access Hämatologie.

Wir sprechen heute, wie bereits eingeleitet, über den JAK2-Inhibitor Fedratinib. Fedratinib ist zugelassen zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia-Vera-Myelofibrose oder Post-essenzieller Thrombozythämie-Myelofibrose, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind oder zuvor mit Ruxolitinib behandelt wurden.

Das aktuelle Nutzenbewertungsverfahren, um das es heute geht, bezieht sich jedoch ausschließlich auf diejenige Patientenpopulation, die zuvor bereits mit Ruxolitinib behandelt wurde. Für diese Patientenpopulation war der initiale Beschluss zum Zusatznutzen aus dem Jahr 2021 befristet, und das Verfahren wurde nun erneut aufgenommen.

Für die schwerkranken Patientinnen und Patienten im heute diskutierten Anwendungsgebiet, die bereits eine symptomorientierte Therapie mit Ruxolitinib erhalten haben, bestehen nur eingeschränkte Behandlungsoptionen. Diese Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener Myelofibrose haben eine ungünstige Prognose.

Fedratinib stellt in diesem Kontext die derzeit einzige Behandlungsoption mit einer spezifischen Zulassung für das heute betrachtete Anwendungsgebiet dar. Die im Dossier und der Stellungnahme präsentierten Daten aus der Studie FREEDOM2 zeigen, dass Fedratinib im Vergleich zum Kontrollarm mit der sogenannten Best Available Therapy einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen zeigt und den therapeutischen Bedarf als wirksame und sichere Therapie decken kann.

Bei der Myelofibrose handelt es sich um eine seltene Erkrankung, die zu den myeloproliferativen Neoplasien gehört. Die Patientinnen und Patienten, die bereits mit Ruxolitinib behandelt wurden, befinden sich in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium. Wir möchten ausdrücklich hervorheben, wie hoch die Symptomlast ist, an der diese Patienten leiden. Patientinnen und Patienten mit Myelofibrose können ein im Vergleich zu gesunden Personen über zehnfach größeres Milzvolumen aufweisen. Diese pathogenetisch bedingte Vergrößerung der Milz bzw. die Splenomegalie, die mit der Erkrankung einhergeht, beeinträchtigt die betroffenen Patienten auf vielfältige Weise. Sie leiden an belastenden und unmittelbar spürbaren Symptomen der Erkrankung, die schon bei niedriger Intensität die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen können.

Die heterogenen Symptome umfassen Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust ebenso wie gastrointestinale Beschwerden, darunter Sättigungs- und Völlegefühl sowie Schmerzen im Oberbauch. In der Beurteilung des patientenrelevanten Zusatznutzens von Fedratinib spielen deshalb Reduktionen im Milzvolumen gemeinsam mit einem Symptomsprechen bzw. Verbesserungen in der Symptomatik eine zentrale patientenrelevante Rolle. Auch in den bisherigen Zusatznutzenverfahren im Anwendungsgebiet der Myelofibrose wurde die Bedeutung einer lang anhaltenden Reduktion des pathologisch vergrößerten Milzvolumens verbunden mit einer Verringerung der Symptomatik als patientenrelevant angesehen.

Die Daten der Studie FREEDOM2 zeigen, dass in diesem entscheidenden Endpunkt des Milz- und Symptomsprechens ein deutlich statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Fedratinib im Vergleich zur Best Available Therapy gezeigt werden konnte. Unter Fedratinib erreichten zum Ende des Zyklus 6 fast 36 Prozent der Patientinnen und Patienten ein Milzansprechen. Im Vergleichsarm konnte nur bei etwa 6 Prozent der Patientinnen und Patienten ein Milzansprechen erreicht werden.

Zugleich kann durch die Behandlung mit Fedratinib eine patientenrelevante Verbesserung der Symptomatik erzielt werden. In der Studie FREEDOM2 zeigten zum Ende von Zyklus 6 etwa 34 Prozent der Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit Fedratinib ein Symptomsprechen gegenüber nur 17 Prozent im Best Available Therapy-Arm.

Der Vorteil von Fedratinib gegenüber Best Available Therapy hinsichtlich des Symptomsprechens zeigt sich auch anhand der Veränderung der Symptomlast über die Zeit. In der Analyse der Veränderung des Total Symptom Scores des MFSAS Version 4.0 gegenüber Baseline liegt bereits zum Ende von Zyklus 1 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Fedratinib vor, der sich bis zum Ende von Zyklus 6 weiter verstärkt. Gleichzeitig ist das Sicherheitsprofil von Fedratinib gut charakterisiert, und die unter der Behandlung erwartbaren Nebenwirkungen sind durch gezielte Maßnahmen handhabbar. Die Fachinformation zu Fedratinib bietet hierfür klar definierte und wirksame Maßnahmen zur Prävention, zur frühzeitigen Erkennung und zum Umgang mit den Nebenwirkungen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie FREEDOM 2 ist der Zusatznutzen von Fedratinib daher als beträchtlich einzustufen. Für die Patientinnen und Patienten mit Myelofibrose, die

bereits mit Ruxolitinib behandelt wurden, stellt Fedratinib nicht nur eine bedeutsame, wirksame und sichere Therapieoption dar, Fedratinib ist auch die einzige Therapie mit einer spezifischen Zulassung für das Anwendungsgebiet, die sich bereits seit der Zulassung im Jahr 2021 in der Versorgung dieser schwerkranken Patientinnen und Patienten etabliert hat.

Lassen Sie mich zum Abschluss die wesentlichen Punkte noch einmal kurz zusammenfassen: Fedratinib zeigt bei Ruxolitinib-vorbehandelten Patientinnen und Patienten eine patientenrelevante Reduktion des Milzvolumens und eine spürbare Abnahme der Symptomlast und ermöglicht damit eine bedeutsame Linderung der Erkrankung bei gleichzeitig bekanntem und handhabbarem Sicherheitsprofil. Fedratinib stellt den etablierten Therapiestandard bei einem Progress unter bzw. nach einer Ruxolitinib-Therapie dar.

Wir sind angesichts der vorliegenden Evidenz und Therapiesituation von dem beträchtlichen Zusatznutzen von Fedratinib in der Versorgung einer schwerkranken Patientenklientel überzeugt.

Ich möchte mich für die Möglichkeit bedanken, in dieser Anhörung unsere Sichtweise darzulegen und die Relevanz von Fedratinib in der Versorgung der Patientinnen und Patienten hervorzuheben. Wir freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Rieder, für diese Einführung. – Die erste Frage geht an die Kliniker; völlig überraschend wieder Milzvolumen. Darüber haben wir schon mehrfach gesprochen. Sie haben es gerade als wesentlichen Punkt in den Mittelpunkt Ihrer Stellungnahme und Ihrer Einführung gestellt, Frau Rieder. Frau Professor Al-Ali und Herr Wörmann, Sie haben in Ihrer Stellungnahme die Milzgröße als guten Parameter zum Nachweis der Wirksamkeit einer Therapie in den Vordergrund gestellt. Können Sie uns bitte zusätzlich zu dem, was Frau Rieder gerade gesagt hat, noch einige Informationen geben und – das war gerade wichtig – auf die Relevanz des Endpunktes Milzansprechen eingehen? Das ist, glaube ich, die entscheidende Frage, über die wir uns unterhalten müssen. Wer kann dazu etwas sagen oder möchte noch einmal wiederholen, was wir schon hundertmal gesagt haben? – Frau Al-Ali, bitte schön.

Frau Prof. Dr. Al-Ali (DGHO): In der Tat hat Fedratinib im Zweitlinien-Setting, worüber wir heute sprechen, nach Versagen bzw. Unverträglichkeit von Ruxolitinib die besten Daten, was die Milzverkleinerung betrifft. Wir haben verschiedene JAK-Inhibitoren, aber Fedratinib im Zweitlinien-Setting, gerade was die Milz betrifft – Die Daten sind das Stärkste, obwohl man fairerweise und leider sagen muss, dass wir keinen Phase-III-Head-to-Head-Vergleich zwischen den verschiedenen JAK-Inhibitoren haben, weil im anderen Arm immer Best Available Therapy der Standard war. Nichtsdestotrotz, wenn man sich die Daten, aber auch die persönliche Erfahrung im Alltag anschaut: Wenn ein Patient im Zweitlinien-Setting, Versagen von Ruxolitinib, was die Milz, was eine große Milz betrifft, eine Anämie hat und ich in diesem Fall die Wahl zwischen Momelotinib und Fedratinib hätte, würde ich aufgrund der Milz und ausgeprägter Symptome immer in Richtung Fedratinib gehen, wenn die Thrombozyten über 50.000 liegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Al-Ali. – Herr Wörmann, Haken daran?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, ich kann das nur noch betonen. Der schwierige Punkt mit der Milzgröße ist: Wir sind so begeistert davon, weil es zum einen so gut messbar ist und weil die Patienten damit ankommen. Die Patienten zeigen das, die fühlen ihre Krankheit, die fühlen das durch die Bauchdecke, und es korreliert obendrein mit Anämie. Wir sehen alle Gesichtspunkte, ob das zu subjektiv ist. Wir behandeln keine Laborwerte. Milzgröße ist mehr. Das ist ein belastendes Symptom für die Patienten und korreliert obendrein mit Fatigue. Frau Al-Ali hat das nicht erwähnt.

Es gibt eine deutliche Korrelation mit subjektivem Krankheitserleben. Deshalb halten wir es für relevant. Wir müssen auch kritisch für uns sagen, es ist für uns therapiesteuernd. Es ist

nicht einfach nur, dass wir irgendetwas messen, was wir im Labor sehen, sondern wir richten uns danach, wie sich die Milz verhält. Insofern haben wir hier einen höheren Wert für dieses Symptom, als wir das vielleicht bei anderen Symptomen nehmen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Gibt es weitere Fragen, Anregungen, weitergehende Hinweise der Patientenvertretung, Bänke, FB Med? – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Wir befinden uns hier im Zweitlinienteilanwendungsgebiet, das jetzt erneut bewertet wurde. Mir ist aufgefallen, dass das Patienten sind, die unter Ruxolitinib zu einem großen Teil rezidiert bzw. refraktär waren. Aber trotzdem war Best Available Therapy in fast 80 Prozent der Fälle wieder Ruxolitinib. Ergibt sich dadurch eine Unsicherheit, oder ist das dem geschuldet, dass man einfach nichts Besseres hatte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Frau Al-Ali, bitte.

Frau Prof. Dr. Al-Ali (DGHO): Genau das. Man hatte keine zweite Möglichkeit. Ehrlicherweise: Was ist denn Best Available Therapy, wenn es bei der großen Milz kein JAK-Inhibitor ist? Wir haben Hydroxyurea, diese uralte bekannte Chemotherapie, die vielleicht die Leukozyten reduziert, aber nicht die Milz. Weil sich Ihre Frage vorhin konkret auf die Milz bezog: Die Milz ist wichtig, ja, aber die Symptomverbesserung, die Lebensqualität ist auch ein entscheidender Punkt. Das hat Herr Wörmann schon erwähnt. Aber für mich persönlich und ich glaube am Ende des Tages für den Patienten, ist es irrelevant, ob die Milz groß ist und keine Beschwerden macht, muss man ehrlich sagen. Aber die Linderung der Beschwerden und die Daten von Fedratinib, sind nicht schlecht, was auch die Lebensqualität betrifft. Das ist für mich ein sehr wichtiger Punkt, wenn wir mit den Patienten über die verschiedenen Therapieoptionen sprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Al-Ali. – Herr Jantschak, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Herr Dr. Jantschak: Eine zweite Frage hätte ich noch an den pharmazeutischen Unternehmer. Von der FB Med wurde kritisiert, dass für die Beurteilung des MFSAS unklar war, ob diese 50 Prozent-Reduktion unserem 15 Prozent-Response-Kriterium in allen Fällen entspricht. Es hat uns gewundert, dass dazu keine weitergehenden Auswertungen nachgeliefert wurden, auch nicht mit den EORTC-erhobenen Patient Reported Outcomes, für die scheinbar bis Zyklus 4 die erforderliche Rücklaufquote erfüllt wurde. Warum wurden hier keine Daten nachgereicht, die sich mit der Kritik der FB Med auseinandersetzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Frau Streicher, bitte.

Frau Streicher (BMS): Wir haben uns bewusst dafür entschieden, diese 50 Prozent-Reduktion gegenüber Baseline für den TSS oder den Gesamtsymptomscore des MFSAS darzustellen, weil es ein etabliertes und bisher in der Nutzenbewertung anerkanntes Kriterium ist, um die Verbesserung im Symptomansprechen zu bewerten. Wir sehen es nach wie vor als das Kriterium, das hier herangezogen werden sollte.

Zum EORTC haben Sie nachgefragt, warum wir hier keine Responder-Analysen geliefert haben. Wir haben uns hier auch bewusst entschieden, und das im Einklang mit den Vorgaben der Modulvorlage. Im statistischen Analyseplan für die patientenberichteten Endpunkte, also für den EORTC und für die VAS, waren keine vergleichenden Analysen präspezifiziert. Daher haben wir uns entschieden, für die Nutzenbewertung stetige Auswertungen zu liefern, also MMRM-Analysen, auch um dem Umstand Rechnung zu tragen, die fehlenden Werte zu berücksichtigen, wo die MMRM-Analysen gegenüber fehlenden Werten robust sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, reicht Ihnen das? Frau Meidtner hat sich ohnehin gemeldet. Sie wird mit hoher Wahrscheinlichkeit etwas dazu sagen, oder haben Sie dazu eine Nachfrage?

Herr Dr. Jantschak: Nur eine Anmerkung: Das Milzansprechen war weniger das Problem, sondern die Auswertungsmethodik, weil scheinbar unklar ist, ob diese 50 Prozent-Reduktion bei niedrigem Ausgangswert einer 15-prozentigen Schwellenüberschreitung entspricht. Das ist nicht adressiert worden. Darauf wird Frau Meidtnr sicherlich eingehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich gehe davon aus. Deshalb gebe ich, bevor Frau Holtkamp und Frau Müller mit weiteren Fragen kommen, Frau Meidtnr von der FB Med das Wort. Bitte schön, Frau Meidtnr.

Frau Meidtnr: Viel anders oder besser als Herr Jantschak kann ich die Frage nicht formulieren. Ich habe aber noch eine Frage dazu: Sie haben eine kontinuierliche Auswertung zu dem MFSAF vorgelegt, die wir alternativ zu diesem Symptomansprechen für die Nutzenbewertung dargestellt haben. In dieser Analyse fehlen jedoch Angaben zum Hedges' g, um die klinische Relevanz wirklich abschätzen zu können. Deshalb ist für uns mit den vorliegenden Daten, so wie wir sie haben, die klinische Relevanz der erzielten Veränderungen nicht wirklich bewertbar. Deshalb wollte ich noch einmal fragen, ob Sie entweder eine Responderanalyse für die Reduktion um 15 Prozent, wie sie beim G-BA üblich ist, nachreichen könnten oder für diese Mittelwertdifferenz alternativ das Hedges' g.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Meidtnr. – Frau Streicher, bitte.

Frau Streicher (BMS): Noch einmal: Wir haben uns entschieden, weiterhin bei dieser 50-Prozent-Reduktion gegenüber Baseline im TSS als unsere primäre Analyse zu bleiben und sehen hier als präspezifizierte Analyse eine Analyse, die valide Ergebnisse liefert, die in den vorangegangenen Verfahren herangezogen wurde. Die zusätzliche Darstellung der stetigen Analyse folgt ebenfalls der präspezifizierten Analyse, wie sie im Dossier dargestellt ist. Hier war kein Hedges' g präspezifiziert, deshalb ist die Analyse so dargestellt wie im Studienbericht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie wollen nicht. – Frau Meidtnr, das nehmen wir zur Kenntnis.

Frau Meidtnr: Ja, ich würde auch sagen, das nehmen wir zur Kenntnis. Vielleicht kann ich gleich noch eine Frage zu den unerwünschten Ereignissen anschließen. Wir hätten uns über eine Nachreichung der relativen Risiken für jegliche UE, schwere UE und SUE auf Ebene der SOC und PT gefreut. Können Sie dazu vielleicht noch einmal Stellung nehmen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Rieder hat sich gemeldet.

Frau Rieder (BMS): Ich möchte gleich an meine Kollegin, Frau Streicher, weitergeben, nur vielleicht ergänzend: Ich kann meiner Kollegin bei der Darlegung der Ergebnisse nur zustimmen, wie wir sie geliefert haben. Wir nehmen das gerne mit und den Wunsch an der Stelle zur Kenntnis. Grundsätzlich haben wir uns aber, wie gesagt, bewusst dafür entschieden, genau diese präspezifizierten Analysen darzulegen, weil wir diese als entsprechend robust und relevant ansehen. Zu Ihrer letzten Frage übergebe ich gerne wieder an meine Kollegin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich will an der Stelle nur sagen, Frau Rieder, was Sie noch nachreichen, ist mir relativ egal. Faktum ist, wenn Sie gesagt haben, okay, das sind präspezifizierte Daten und die reichen wir ein, und jetzt wird daran rumgenölt, zum einen in der Nutzenbewertung, zum anderen von einer Bank und gesagt, könnt ihr nicht äußerst hilfsweise, damit wir möglicherweise auch über diese Eselsbrücke gehen können, dann würde ich mir zweimal überlegen, ob ich das noch rechnen kann oder nicht. Wenn Sie es nicht können, dann kann man sagen, okay, ist so. Aber dann zu sagen, nein, das möchte man nicht, weil wir uns anders entschieden haben, halte ich zumindest für bedenkenswert, ob das vielleicht noch irgendwie geflickt werden kann. Wenn es nicht geht, geht es nicht. Aber ich würde nach dem bisherigen Verteilen der Fragestellung, wo die Kassenärztliche Bundesvereinigung und die FB Med sagen, wir haben vielleicht ein kleines Problem damit, einfach nur noch einmal drüber nachdenken. Aber jetzt zurück an Frau Streicher zu dem anderen Punkt.

Frau Streicher (BMS): Zu den UE: Wir sind in unserer Stellungnahme auf die Unterschiede eingegangen, die Sie in Ihrer Bewertung adressiert haben. Wir sehen für Fedratinib ein gut charakterisiertes Sicherheitsprofil und denken, dass wir bei diesen Ereignissen, die Sie auch gesehen haben, wo es Unterschiede von größer als 10 Prozent zwischen den beiden Armen gibt, mit den Maßnahmen, die in der Fachinformation dargelegt sind, gut gegensteuern können. Aus unserer Sicht liegen damit alle Daten für die Nutzenbewertung, gerade für die Sicherheit von Fedratinib vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Frau Meidtner, dann brauchen wir auch nichts mehr anzuschauen. Haben Sie weitere Wünsche, Anliegen, Frau Meidtner?

Frau Meidtner: Nein, das war es. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Bei meiner Frage geht es auch um das Nebenwirkungsprofil. Das wurde als handhabbar beschrieben. Es ist aber nicht ohne. Deshalb interessiert mich die Einschätzung der Kliniker. Insbesondere die gastrointestinalen Nebenwirkungen haben Sie als subjektiv belastend beschrieben – etwas überspitzt formuliert. Die Symptomlast sinkt zwar, aber dafür treten andere Symptome auf. Mich interessiert Ihre Einschätzung dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Al-Ali, bitte.

Frau Prof. Dr. Al-Ali (DGHO): In der Studie FREEDOM2, die jetzt auch die Zweitlinie untersucht hat, war einer der wichtigen Endpunkte die Vermeidungsstrategien für die gastrointestinalen Nebenwirkungen. Wenn man sich die ersten Zulassungsstudien anschaut, JAKARTA, JAKARTA2, waren die gastrointestinalen Nebenwirkungen bei Fedratinib nicht irrelevant. In der FREEDOM2 gab es richtige Strategien, die man mit Empfehlung verfolgen sollte. Zum Beispiel, was man gelernt hat und was sich im Alltag sehr gut bewährt, ist, dass man das Medikament abends nach dem Essen gibt und nicht wie in den Initialstudien früh, zweitens, dass wir immer die Prophylaxe die ersten Wochen mit einem Antiemetikum – Ich gebe allen Patienten ein Antiemetikum mit, kläre sie auch über die Möglichkeit von Durchfall bzw. Obstipation auf. Deshalb hat man gelernt, mit diesen gastrointestinalen Nebenwirkungen besser umzugehen. – Nichtsdestotrotz ist es bekannt mit Fedratinib und das gehört einfach zur Aufklärung eines Patienten sehr deutlich dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Al-Ali. – Herr Professor Wörmann, Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Ja, danke. Ich habe noch eine Nachfrage an Frau Al-Ali. Sie haben beschrieben, dass die Lebensqualität durch den Wirkstoff günstig beeinflusst wird. Das zeigt sich aber nicht so in den Daten. Wie erklären Sie sich das? Im Gegenteil, bei dem Durchfall war sogar ein statistisch signifikanter Effekt zu Ungunsten von Fedratinib beschrieben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Al-Ali, bitte.

Frau Prof. Dr. Al-Ali (DGHO): Ja, statistisch ist das so. Wie gesagt, es gibt den einen oder anderen Patienten, den man aufgrund von gastrointestinalen Nebenwirkungen absetzen muss. Aber wenn man die Gesamtanzahl der Patienten und Patientinnen betrachtet. – Ich habe viele Patienten, die mittlerweile schon fünf Jahre das Fedratinib noch von dieser FREEDOM2-Studie immer noch Jahre weiter nehmen. Sie sehen an den Studiendaten sehr deutlich, dass die Nebenwirkungsinzidenz am Anfang hoch ist. Wie gesagt, bestimmte Patienten sollten mit Fedratinib hauptsächlich wegen der gastrointestinalen Nebenwirkungen nicht mehr behandelt werden. Aber den großen Teil der Patienten kann man sehr gut führen. Aber wie gesagt, es ist ein Schwerpunkt bei der Aufklärung. Entscheidend ist die Antiemese, Medikation am Abend und eventuell eine Dosisreduktion von 400 auf 300 Milligramm.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Al-Ali. – Frau Holtkamp, weitere Fragen?

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe noch eine Nachfrage. Sie haben erklärt, dass das Milzansprechen auch mit der Fatigue positiv korreliert. Müdigkeit war auch eine der häufigen Nebenwirkungen. Wie schätzen Sie das ein?

Frau Prof. Dr. Al-Ali (DGHO): Fatigue ist grundsätzlich ein riesengroßes Problem bei der Myelofibrose. Fatigue, die unter einer Therapie noch besteht, ist häufig ein Zeichen des nicht vollständigen Ansprechens der Krankheit auf das Medikament. Manchmal haben Sie trotzdem ein gutes Milzansprechen, aber Fatigue bleibt. Sie müssen dann davon ausgehen, dass das Medikament nicht effektiv wirkt. Deshalb sehe ich persönlich die Fatigue nicht als Hauptnebenwirkung des Medikaments, eher als ein Zeichen von weniger Effektivität eines Medikaments, weil über 80 Prozent unserer Myelofibrose-Patienten unabhängig von welcher Therapie auch immer eine ausgeprägte Fatigue haben, was eines der Hauptprobleme dieser Patienten darstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue einmal in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Ich gebe Ihnen – ich vermute, dass Sie das wieder machen, weil Sie eingeführt haben, Frau Rieder – die Gelegenheit, kurz aus Ihrer Sicht die letzte gute halbe Stunde zusammenzufassen.

Frau Rieder (BMS): Ich versuche, mich kurzzufassen, vielen Dank. Ich übernehme das gerne wieder aus Sicht vom BMS und bedanke mich für die Möglichkeit, die Diskussion der heutigen Anhörung zusammenzufassen und abzuschließen. Wir haben kurz zu den Daten zu Morbidität und Sicherheit, insbesondere von Fedratinib im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet gesprochen und dabei insbesondere die Patientenrelevanz des primären Endpunktes Milzvolumenreduktion als relevanten Punkt für die Patienten diskutiert. Ich denke, dabei ist auch die Relevanz klar geworden, die Fedratinib als Therapieoption für Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten hat.

Ich habe Ihren Wunsch nach den bisher nicht im Dossier oder in der Stellungnahme inkludierten Analysen gehört und mitgenommen, aufgenommen. Wir prüfen gerne, inwieweit das noch möglich ist, obgleich Sie von uns wahrgenommen haben, dass wir ganz bewusst diejenigen Analysen ausgewählt haben, die wir bisher gezeigt haben, aber ich möchte mich dem nicht vollständig übersetzen, um das noch einmal klar zu sagen.

Grundsätzlich möchte ich noch einmal kurz zusammenfassen, worauf unserer Ansicht nach der Zusatznutzen von Fedratinib bei der Myelofibrose beruht. Fedratinib führt, wie gesagt, zu einer patientenrelevanten Reduktion des Milzvolumens und Reduktion der Symptomlast bei gleichzeitig bekanntem und handhabbarem Sicherheitsprofil. Die Ergebnisse der Studie FREEDOM2 zeigen aus unserer Sicht einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Therapie, die sich seit der Zulassung 2021 als bisher einzige spezifisch zugelassene Option im vorliegenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard für die schwer betroffenen, schwerkranken Patientinnen und Patienten etabliert hat.

Damit schließe ich, bedanke mich für die heutige Diskussion und sage auf Wiedersehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Rieder. Danke an Sie und Ihr Team. Danke an Frau Professor Al-Ali und Herrn Professor Wörmann. Wir werden das diskutieren, was wir heute gehört haben. Falls Sie noch etwas schicken, werden wir uns das anschauen. Das müsste allerdings bis Ende der Woche kommen, damit wir weiter bewerten können. Ich bedanke mich und schließe damit diese Anhörung. Tschüss.

Schluss der Anhörung: 17:05 Uhr