

Fedratinib (Neubewertung nach Fristablauf: Myelofibrose)

Beschluss vom: 2. September 2021
In Kraft getreten am: 2. September 2021
BAnz AT 22.10.2021 B4

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

gültig bis: unbefristet

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 8. Februar 2021):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschlüsse vom 2. September 2021 und vom 21. August 2025):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Fedratinib:

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

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Fedratinib:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

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

Mortalität

Endpunkt	Fedratinib 400 mg		Placebo		Fedratinib vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben					
Sicherheitspopulation - Zusatzanalysen ^a (zum Ende von Behandlungszyklus 6)	96	7 (7,3 %)	95	12 (12,6 %)	0,58 [0,24; 1,40] 0,2188

Morbidität

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wurden keine Daten erhoben.

Nebenwirkungen

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

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

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

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

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

^f Werte zwischen 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) und 100 (denkbar bester Gesundheitszustand).

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

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ 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	134	18 (13,4 %)	67	2 (3,0 %)	4,54 [1,07; 19,17]

Verdachtsfälle von Wernicke-Enzephalopathie, in Verbindung mit Thiaminwerten unterhalb des Normbereichs					0,04
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					

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

- a) Erwachsene Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind, zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome
ca. 740 – 3 590 Patienten
- 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
ca. 640 – 1 710 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/inrebic-epar-product-information_de.pdf

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

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

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

- 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 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	143,64 €

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

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