

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Fedratinib (Inrebic<sup>®</sup>)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 24.02.2025

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen .....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	24

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Ergebniszusammenfassung der Studie FREEDOM2 (Auswertung zum Ende von Zyklus 6) .....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	23

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACVR-1	Activin A-Rezeptor Typ 1
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BAT	Best Available Therapy
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30
EQ-5D	EuroQol 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision, German Modification
ID	Identifikationsnummer
JAK	Janus-assoziierte Kinase
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Squares
MF	Myelofibrose
MFSAF	Myelofibrosis Symptom Assessment Form
MWD	Mittelwertdifferenz
NCI-CTCAE	National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events
PMF	Primäre Myelofibrose
Post-ET-MF	Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose
Post-PV-MF	Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose
PZN	Pharmazentralnummer
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TSS	Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score)
UE	Unerwünschtes Ereignis

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
VAS	Visual Analogue Scale
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
<b>Anschrift:</b>	Arnulfstraße 29 80636 München Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
<b>Anschrift:</b>	Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irland

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Fedratinib
<b>Handelsname:</b>	Inrebic®
<b>ATC-Code:</b>	L01EJ02
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	41241 (Fedratinib) 41242 (Fedratinibdihydrochlorid 1 H <sub>2</sub> O)
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	16801848
<b>ICD-10-GM-Code</b>	C94.4 D47.1 D47.4
<b>Alpha-ID</b>	I116211 I116212 I119647 I125018 I125039 I30544 I19834
Abkürzungen: ASK: Arzneistoffkatalog, ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision, German Modification; ID: Identifikationsnummer; PZN: Pharmazentralnummer.	

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
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. <sup>b</sup>	08.02.2021	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“</p> <p>b: Für das vorliegende Nutzendossier sind ausschließlich diejenigen Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, bewertungsrelevant.</p> <p>Abkürzungen: JAK: Janus-assoziierte Kinase; PMF: Primäre Myelofibrose; Post-ET-MF: Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose; Post-PV-MF: Post-Polycythaemia.</p>		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
nicht zutreffend	-

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	MF-Patient:innen <sup>c</sup> , die mit Ruxolitinib behandelt wurden.	nicht zutreffend
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.</p> <p>c: Die Kurzbezeichnung MF-Patient:innen steht für erwachsene Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen.</p> <p>Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MF: Myelofibrose; PMF: Primäre Myelofibrose; Post-ET-MF: Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose; Post-PV-MF: Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Fedratinib ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rats anerkannt. Damit gilt für Fedratinib als Orphan Drug gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V und der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) ist daher nicht zu benennen.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Ziel dieses Dossiers ist die Darstellung des Zusatznutzens von Fedratinib zur Behandlung von Patient:innen mit primärer Myelofibrose (PMF), Post-Essentieller Thrombozythämie-Myelofibrose (Post-ET-MF) oder Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose (Post-PV-MF), die bereits mit Ruxolitinib behandelt wurden. Der Zusatznutzen von Fedratinib wird anhand von patientenrelevanten Endpunkten in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit dargestellt. Dafür wird die Studie FREEDOM2 herangezogen.

Im Folgenden sind die in diesem Dossier dargestellten Ergebnisse der Studie FREEDOM2 zum Ende von Zyklus 6 beschrieben. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1-7 zusammengestellt.

Tabelle 1-7: Ergebniszusammenfassung der Studie FREEDOM2 (Auswertung zum Ende von Zyklus 6)

Endpunkt	Fedratinib vs. BAT		
	Effektschätzer [95 %-KI]		p-Wert
<b>Mortalität: Todesfälle</b>			
Todesfälle	RR = 2,24 [0,66; 7,53]	↔	0,1939
<b>Morbidität</b>			
<b>Milz- und Symptomansprechen</b>			
Milzansprechen	RR = 5,86 [2,21; 15,52]	↑	0,0004
Symptomansprechen	RR = 1,96 [1,08; 3,53]	↑	0,0259
<b>Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30</b>			
Veränderung in der Symptomskala Erschöpfung	LS-MWD = -6,35 [-13,51; 0,81]	↔	0,0819
Veränderung in der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen	LS-MWD = 2,26 [-1,87; 6,39]	↔	0,2804

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Fedratinib vs. BAT		
	Effektschätzer [95 %-KI]		p-Wert
Veränderung in der Symptomskala Schmerzen	LS-MWD = -5,04 [-10,92; 0,85]	↔	0,0929
Veränderung in der Symptomskala Dyspnoe	LS-MWD = -0,93 [-8,27; 6,41]	↔	0,8025
Veränderung in der Symptomskala Schlaflosigkeit	LS-MWD = -6,88 [-13,88; 0,13]	↔	0,0542
Veränderung in der Symptomskala Appetitverlust	LS-MWD = -0,70 [-6,85; 5,45]	↔	0,8225
Veränderung in der Symptomskala Obstipation	LS-MWD = 1,03 [-5,83; 7,89]	↔	0,7668
Veränderung in der Symptomskala Diarrhoe	LS-MWD = 5,76 [1,10; 10,41] Hedges' g = 0,42 [0,07; 0,76]	↔ <sup>a</sup>	0,0159
<b>Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS</b>			
Veränderung im Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS	LS-MWD = 3,71 [-0,92; 8,34]	↔	0,1151
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30</b>			
Veränderung in der Skala zum globalen Gesundheitsstatus	LS-MWD = 3,65 [-1,97; 9,27]	↔	0,2016
Veränderung in der Funktionsskala körperliche Funktion	LS-MWD = 2,78 [-2,91; 8,47]	↔	0,3351
Veränderung in der Funktionsskala Rollenfunktion	LS-MWD = 3,07 [-4,79; 10,92]	↔	0,4413
Veränderung in der Funktionsskala emotionale Funktion	LS-MWD = 1,60 [-3,95; 7,15]	↔	0,5697
Veränderung in der Funktionsskala kognitive Funktion	LS-MWD = 1,25 [-3,55; 6,04]	↔	0,6082
Veränderung in der Funktionsskala soziale Funktion	LS-MWD = 4,31 [-2,15; 10,78]	↔	0,1892
<b>Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse</b>			
<b>Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse</b>			
Jegliche UE	RR = 1,01 [0,97; 1,06]	↔	0,5232
SUE	RR = 1,45 [0,90; 2,35]	↔	0,1309
Schwere UE (UE mit NCI-CTCAE-Grad ≥ 3)	RR = 1,53 [1,14; 2,05]	↓	0,0046
UE, die zum Therapieabbruch führten	RR = 1,58 [0,54; 4,62]	↔	0,4005

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Fedratinib vs. BAT		
	Effektschätzer [95 %-KI]		p-Wert
<b>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</b>			
Anämie mit NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4	RR = 1,50 [0,87; 2,61]	↔	0,1470
Herzinsuffizienz oder Kardiomyopathie	RR = 1,80 [0,88; 3,70]	↔	0,1078
Thrombozytopenie mit NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4	RR = 3,48 [1,30; 9,28]	↓	0,0128
Thiaminwerte unterhalb des Normbereichs mit oder ohne Anzeichen oder Symptome einer Wernicke-Enzephalopathie	RR = 5,52 [1,35; 22,64]	↓	0,0177
Enzephalopathie, einschließlich Wernicke-Enzephalopathie oder Verdachtsfälle von Wernicke-Enzephalopathie, in Verbindung mit Thiaminwerten unterhalb des Normbereichs	RR = 4,54 [1,07; 19,17]	↔ <sup>b</sup>	0,0396
Neue Malignität	RR = 1,29 [0,31; 5,28]	↔	0,7265
<p>↑: Statistisch signifikanter (und klinisch relevanter) Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Fedratinib; ↔: Kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; ↓: Statistisch signifikanter (und klinisch relevanter) Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Fedratinib</p> <p>a: Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist zwar statistisch signifikant, jedoch klinisch nicht relevant.</p> <p>b: Gemäß Konfidenzintervall liegt kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.</p> <p>Abkürzungen: BAT: Best Available Therapy; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MWD: Mittelwertdifferenz; NCI-CTCAE: National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale.</p>			

**Mortalität: Todesfälle**

Hinsichtlich des Anteils der Todesfälle bis zum Ende von Zyklus 6 zeigt sich in der Studie FREEDOM2 kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

**Morbidität*****Milz- und Symptomansprechen***

In der Studie FREEDOM2 erreichten im Fedratinib-Arm 35,82 % und im Best Available Therapy (BAT)-Arm 5,97 % der Patient:innen ein Milzansprechen (Reduktion des Milzvolumens um  $\geq 35$  % gegenüber Baseline) zum Ende von Zyklus 6. Damit liegt ein erheblicher, statistisch signifikanter Vorteil für Fedratinib gegenüber BAT vor (relatives Risiko (RR) [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 5,86 [2,21; 15,52];  $p = 0,0004$ ).

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Ein Symptomansprechen (Verbesserung im Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score, TSS) des Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF) v4.0 um  $\geq 50$  % gegenüber Baseline) erreichten zum Ende von Zyklus 6 im Fedratinib-Arm 34,13 % und im BAT-Arm 16,92 % der Patient:innen. Damit liegt ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil für Fedratinib gegenüber BAT vor (RR [95 %-KI]: 1,96 [1,08; 3,53];  $p = 0,0259$ ). Die ergänzende Analyse der Veränderung im TSS des MFSAF v4.0 bis zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline bestätigt den Vorteil von Fedratinib gegenüber BAT hinsichtlich des Symptomansprechens.

***Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30***

Hinsichtlich der Veränderung in den Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 (EORTC QLQ-C30) bis Zyklus 6 gegenüber Baseline zeigen sich in der Studie FREEDOM2 keine (klinisch relevanten) Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

***Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS***

In der Studie FREEDOM2 zeigt sich hinsichtlich der Veränderung des Gesundheitszustandes gemäß EuroQol 5 Dimensions (EQ-5D) Visual Analogue Scale (VAS) bis Zyklus 6 gegenüber Baseline kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30***

Hinsichtlich der Veränderung in den Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 bis Zyklus 6 gegenüber Baseline zeigen sich in der Studie FREEDOM2 keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

***Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse******Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse***

In der Studie FREEDOM2 zeigen sich zum Ende von Zyklus 6 keine Unterschiede zwischen Fedratinib und BAT bei jeglichen unerwünschten Ereignissen (UE), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und UE, die zum Therapieabbruch führten. Hinsichtlich schwerer UE (UE mit National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE)-Grad  $\geq 3$ ) 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];  $p = 0,0046$ ).

***Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse***

Bei Betrachtung der UE von speziellem Interesse bis zum Ende von Zyklus 6 zeigen sich in der Mehrzahl der Ereignisse keine Unterschiede zwischen Fedratinib und BAT. Bezüglich Thrombozytopenien mit NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 (RR [95 %-KI]: 3,48 [1,30; 9,28];  $p = 0,0128$ ) und Thiaminwerten unterhalb des Normbereichs mit oder ohne Anzeichen oder Symptome einer Wernicke-Enzephalopathie (RR [95 %-KI]: 5,52 [1,35; 22,64];  $p = 0,0177$ ) liegen zum Ende von Zyklus 6 statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen zuungunsten von Fedratinib vor.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	MF-Patient:innen <sup>c</sup> , die mit Ruxolitinib behandelt wurden.	ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung  b: Angabe „ja“ oder „nein“  c: Die Kurzbezeichnung MF-Patient:innen steht für erwachsene Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen.  Abkürzungen: MF: Myelofibrose; PMF: Primäre Myelofibrose; Post-ET-MF: Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose; Post-PV-MF: Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose.</p>		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

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.

Die Studie FREEDOM2 ist eine randomisierte kontrollierte Studie, die gemäß § 5 Absatz 6 des 5. Kapitels der VerFO der Evidenzstufe Ib entspricht. Die Aussagekraft der Nachweise ist als hoch einzuschätzen, sodass die Aussagesicherheit eines Hinweises beansprucht wird.

### Schlussfolgerungen zum medizinischen und therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Studie FREEDOM2 konnte im zentralen Morbiditätsendpunkt Milz- und Symptomansprechen ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Fedratinib im Vergleich zu einer Behandlung mit BAT gezeigt werden. Die Ergebnisse zeigen einen bedeutsamen Vorteil für Fedratinib gegenüber BAT, dessen Ausmaß beträchtlich ist.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Durch die Behandlung mit Fedratinib kann die krankheitsbedingte Splenomegalie bedeutend reduziert werden. Zudem kann mit Fedratinib eine für die Patient:innen spürbare Linderung der für die Erkrankung typischen und belastenden Symptome erreicht werden. Fedratinib ermöglicht folglich eine Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den/die Patienten/Patientin spürbaren Abnahme der krankheitsbedingten Symptomlast. In der vorliegenden Therapiesituation – nach einer Behandlung mit Ruxolitinib mit unzureichendem oder fehlendem Ansprechen, Verlust des Ansprechens oder Intoleranz – stehen den Patient:innen nur wenige Therapieoptionen zur Verfügung. Durch die Behandlung mit Fedratinib kann bei diesen Patient:innen ein gegenüber BAT deutlicher, klinisch relevanter Therapieeffekt in Bezug auf das Milz- und Symptomansprechen im Sinne einer Abschwächung schwerwiegender Symptome und einer für die Patient:innen spürbaren Linderung der Erkrankung erzielt werden. Der in der Studie FREEDOM2 durch die Behandlung mit Fedratinib erreichte Therapieeffekt ist insbesondere vor dem Hintergrund, dass ein Großteil der Patient:innen im BAT-Arm mit Ruxolitinib (77,6 %) und damit mit einem aktiven Wirkstoff behandelt wurde, als eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens einzuordnen. Die gezeigten Vorteile sind in der vorliegenden Therapiesituation zudem insbesondere deshalb von großer Bedeutung, da eine erneute Behandlung mit Ruxolitinib (Re-Challenge) die einzige in den Leitlinien empfohlene Therapiealternative zu Fedratinib darstellt.

Die Ergebnisse der Studie FREEDOM2 belegen den medizinischen Zusatznutzen von Fedratinib zur Behandlung von MF-Patient:innen, die zuvor mit Ruxolitinib behandelt wurden. Durch die Behandlung mit Fedratinib kann ein in Bezug auf das Milz- und Symptomansprechen bedeutender, großer und statistisch signifikanter Vorteil gegenüber BAT erzielt werden. Dabei ist das Sicherheitsprofil von Fedratinib gut charakterisiert und die unter der Behandlung mit Fedratinib bekanntermaßen zu erwartenden UE sind durch gezielte Maßnahmen handhabbar.

In der Gesamtschau ergibt sich für Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die bereits mit Ruxolitinib behandelt wurden, ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Fedratinib gegenüber BAT.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Fedratinib ist indiziert für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die nicht mit einem Janus-assoziierte Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden. Die für das vorliegende Nutzendossier bewertungsrelevante Zielpopulation umfasst ausschließlich Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die bereits mit Ruxolitinib behandelt wurden.

Die Myelofibrose ist eine seltene, heterogene sowie maligne, hämatologische, chronische Erkrankung, die innerhalb weniger Jahre tödlich verlaufen kann. Die meisten Patient:innen befinden sich in einer palliativen Situation. Das mediane Erkrankungsalter der Myelofibrose wird mit 61 bis 72 Jahren angegeben. Die Myelofibrose gehört zu den myeloproliferativen Neoplasien und kommt als PMF oder sekundär als Post-PV-MF oder Post-ET-MF vor. 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. 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.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Als einzig potenziell kurativer Therapieansatz zur Behandlung der Myelofibrose steht die allogene Stammzelltransplantation zur Verfügung. Diese ist jedoch mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität verbunden und kommt für die Mehrheit der MF-Patient:innen aufgrund des fortgeschrittenen Alters und Komorbiditäten nicht infrage.

Gemäß den Therapieempfehlungen in den Leitlinien stellen die beiden JAK-Inhibitoren Ruxolitinib und Fedratinib den Therapiestandard bei MF-Patient:innen dar, die nicht für einen

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

potenziell kurativen Therapieansatz infrage kommen. Der JAK1/2-Inhibitor Ruxolitinib war bis zur Zulassung von Fedratinib das einzige in Deutschland zugelassene Arzneimittel zur Behandlung der Myelofibrose, das die hohe Morbiditätslast und die damit verbundene reduzierte Lebensqualität adressierte. Seit der Zulassung im Jahr 2021 stellt Fedratinib eine klinisch relevante therapeutische Alternative und wirksame sowie sichere Therapieoption dar – besonders für Patient:innen, die nicht, unzureichend oder nicht mehr auf Ruxolitinib ansprechen, eine Intoleranz gegenüber Ruxolitinib aufweisen, unter Ruxolitinib einen Krankheitsprogress erleiden oder die eine Thrombozytenzahl zwischen  $50$  und  $100 \times 10^9/l$  aufweisen.

In der vorliegenden Therapiesituation kann eine Re-Challenge mit Ruxolitinib bei Patient:innen mit ausreichender Thrombozytenzahl in Betracht gezogen werden. Bei Patient:innen mit einer nicht ausreichenden Thrombozytenzahl kann Ruxolitinib mit einer verringerten Startdosis eingesetzt werden oder es können Dosisreduktionen im Verlauf der Therapie erforderlich werden. 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.

Wie in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) zur Behandlung der Myelofibrose beschrieben, existiert kein einheitlicher Konsens hinsichtlich der Definition von Ruxolitinib-Versagen, Intoleranz oder suboptimalem Ansprechen. Die Behandlung von MF-Patient:innen mit Ruxolitinib ist jedoch mit hohen Abbruchraten verbunden.

Der seit Januar 2024 zugelassene JAK-1/2- und Activin A-Rezeptor Typ 1 (ACVR1)-Inhibitor Momelotinib ist nur für einen Teil der Patient:innen im Anwendungsgebiet von Fedratinib (Patient:innen mit moderater bis schwerer Anämie) indiziert. Gegenüber BAT zeigte Momelotinib bei Patient:innen, die zuvor mit Ruxolitinib behandelt wurden, eine begrenzte Wirksamkeit hinsichtlich krankheitsbedingter Splenomegalie und Symptomen und stellt derzeit keinen Standard in der Therapie der Myelofibrose dar.

Die Ergebnisse der Phase-III-Studie FREEDOM2 belegen, 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 Abnahme der krankheitsbedingten Symptomlast und 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. Real-World-Analysen bestätigen die patientenrelevante Wirksamkeit von Fedratinib für MF-Patient:innen, die zuvor mit Ruxolitinib behandelt wurden, im Vergleich zu MF-Patient:innen, die andere Therapien erhielten.

Zusammenfassend stellt Fedratinib eine wirksame und sichere Therapieoption mit einem 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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

behandelt wurden, deckt. Fedratinib bietet für die schwerkranken Patient:innen im Anwendungsgebiet eine wichtige und klinische relevante Therapiealternative zu einer Behandlung mit BAT.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	MF-Patient:innen <sup>b</sup> , die mit Ruxolitinib behandelt wurden.	640 – 1.712
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Die Kurzbezeichnung MF-Patient:innen steht für erwachsene Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen.</p> <p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MF: Myelofibrose; PMF: Primäre Myelofibrose; Post-ET-MF: Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose; Post-PV-MF: Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose.</p>		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	MF-Patient:innen <sup>b</sup> , die mit Ruxolitinib behandelt wurden.	Erwachsene Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen, die mit Ruxolitinib behandelt wurden.	beträchtlich	640 – 1.712
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Die Kurzbezeichnung MF-Patient:innen steht für erwachsene Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen.</p> <p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MF: Myelofibrose; PMF: Primäre Myelofibrose; Post-ET-MF: Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose; Post-PV-MF: Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose.</p>				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	MF-Patient:innen <sup>b</sup> , die mit Ruxolitinib behandelt wurden.	43.866,28 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Die Kurzbezeichnung MF-Patient:innen steht für erwachsene Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen.</p> <p>Abkürzungen: MF: Myelofibrose; PMF: Primäre Myelofibrose; Post-ET-MF: Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose; Post-PV-MF: Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose.</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	MF-Patient:innen <sup>b</sup> , die mit Ruxolitinib behandelt wurden.	nicht zutreffend	Erwachsene Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit krankheitsbedingter Splénomegalie oder Symptomen, die mit Ruxolitinib behandelt wurden.	nicht zutreffend
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Die Kurzbezeichnung MF-Patient:innen steht für erwachsene Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit krankheitsbedingter Splénomegalie oder Symptomen.</p> <p>Abkürzungen: MF: Myelofibrose; PMF: Primäre Myelofibrose; Post-ET-MF: Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose; Post-PV-MF: Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose.</p>				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Die Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind ausführlich in der Fachinformation und im Risikomanagement-Plan zu Fedratinib beschrieben.

Die Behandlung mit Fedratinib soll unter Aufsicht von Ärzt:innen eingeleitet und überwacht werden, die Erfahrung mit der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs haben.

### Dosierung und Behandlungsdauer

Patient:innen, die vor Beginn der Fedratinib-Behandlung mit Ruxolitinib behandelt werden, müssen Ruxolitinib gemäß der Fachinformation von Ruxolitinib ausschleichen und absetzen. Vor Beginn der Behandlung mit Fedratinib, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wie klinisch angezeigt, sollten die Werte von Thiamin (Vitamin B1), ein großes Blutbild, Leberpanel, Amylase/Lipase, Blut-Harnstoff-Stickstoff und Kreatinin erhoben werden. Eine Behandlung mit Fedratinib sollte bei Patient:innen mit Thiaminmangel erst begonnen werden, wenn die Thiaminspiegel aufgefüllt worden sind. Der Beginn einer Behandlung mit Fedratinib wird bei Patient:innen mit einem Ausgangswert der Thrombozytenzahl von unter  $50 \times 10^9/l$  und einer absoluten Neutrophilenzahl von  $< 1,0 \times 10^9/l$  nicht empfohlen.

Es wird empfohlen, in den ersten acht Wochen der Behandlung prophylaktische Antiemetika gemäß lokaler Behandlungsstandards zu verwenden und danach wie klinisch angezeigt fortzusetzen. Die Verabreichung von Fedratinib mit einer fettreichen Mahlzeit kann die Häufigkeit von Übelkeit und Erbrechen verringern. Die empfohlene Dosis von Fedratinib beträgt 400 mg einmal täglich. Die Behandlung kann fortgeführt werden, solange die Patient:innen einen klinischen Nutzen daraus ziehen. Dosisanpassungen sollten bei hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitäten in Betracht gezogen werden. Fedratinib sollte bei Patient:innen, die eine Dosis von 200 mg täglich nicht vertragen, abgesetzt werden. Wenn eine Dosis versäumt wird, sollte die nächste geplante Dosis am folgenden Tag eingenommen werden. Es sollten keine zusätzlichen Kapseln eingenommen werden, um die versäumte Dosis auszugleichen.

### Besondere Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen, Gegenanzeigen

Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthält besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung in Bezug auf Enzephalopathie, einschließlich Wernicke-Enzephalopathie,

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie, gastrointestinale Ereignisse, hepatische Toxizität, erhöhte Amylase/Lipase, erhöhtes Kreatinin sowie Wechselwirkungen.

Gegenanzeigen sind Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile sowie eine Schwangerschaft. Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Fedratinib eine Schwangerschaft zu vermeiden sowie während der Behandlung und für mindestens einen Monat nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.