



DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

23. Juni 2025

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen gemäß § 35a SGB V

Fedratinib (Myelofibrose)

veröffentlicht am 2. Juni 2025
Vorgangsnummer 2025-03-01-D-1168
IQWiG Bericht Nr. 2017

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Fedratinib (Inrebic®)
 - 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 - 4.2. Studien
 - 4.3. Endpunkte
 - 4.3.1. Mortalität
 - 4.3.2. Morbidität
 - 4.3.2.1. Milzansprechen
 - 4.3.2.2. Symptomatik
 - 4.3.2.3. Lebensqualität
 - 4.3.2.4. Nebenwirkungen
 - 4.4. Bericht des G-BA
5. Kombinationstherapie
6. Diskussion
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese erneute Nutzenbewertung von Fedratinib (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

	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA	
Subgruppe	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	-	beträchtlich	Hinweis	-	-

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.
- 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 Kontrollarm. 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].

3. Stand des Wissens

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 progressiv 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.

Tabelle 2: Fedratinib bei Myelofibrose nach JAKi-Vortherapie

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	Fedratinib 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;

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.

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%
- 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].

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.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Milzansprechrates

Die Milzansprechrates (= 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 Milzvolumens um $\geq 35\%$ zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline dargestellt. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Fedratinib.

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.

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 Behandlungssarmen. Bei der Symptomskala Diarrhoe lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Fedratinib vor.

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%.

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 Symptomsprechen 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“ bewertet.

6. Kombinationstherapie

Fedratinib wird regelhaft nicht in Kombination mit anderen ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.

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.

Endpunkte

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 Milzansprechrate 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.

Nebenwirkungen

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.

Enzephalopathien 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.

Stellenwert von Fedratinib im Therapie-Algorithmus

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.

Arzneimittel-Interaktionen

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 Symptom-belasteten Pat.

8. Literatur

1. Griebhammer M et al.: Onkopedia DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, Juni 2025. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/primaere-myelofibro-sepmf/@@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
3. Khoury JD, Solary E, Abala 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
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)

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Haifa Kathrin Al-Ali (Universitätsmedizin Halle, Krebszentrum), Prof. Dr. Konstanze Döhner (Universitätsklinikum Ulm, Innere Medizin III, Ulm), Prof. Dr. Martin Griebßhammer (Klinik für Hämatologie/Onkologie, Johannes Wesling Klinikum, Minden), Prof. Dr. Steffen Koschmieder (Universitätsklinikum Aachen, Med. Klinik IV, Aachen), Prof. Dr. Eva Lengfelder (Universitätsklinikum Mannheim, III. Medizinische Klinik, Mannheim) und Prof. Dr. Petro E. Petrides (Hämatologisch/Onkologische Schwerpunktpraxis am Isartor, München) erarbeitet.