

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Fedratinib

Vom 2. September 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
2	Bürokratiekostenermittlung.....	17
3	Verfahrensablauf.....	17
5.	Beschluss	19
6.	Anhang	35
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	35
B.	Bewertungsverfahren	45
1.	Bewertungsgrundlagen	45
2.	Bewertungsentscheidung.....	45
2.1	Nutzenbewertung	45
2.1.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	45
2.1.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	45
2.1.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	45
2.1.4	Therapiekosten.....	45
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	46
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	47
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	51
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	52

4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	52
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	54
5.1	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	54
5.2	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.....	163
5.3	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	170
5.4	Stellungnahme von Prof. Dr. Heidel, Universitäts-Medizin Greifswald.....	175
5.5	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der German Study Group MPN	179
5.6	Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	201
D.	Anlagen.....	207
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	207

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln 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. Halbs. 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. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. 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 50 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 gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Fedratinib ist der 15. März 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 12. März 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

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 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 15. Juni 2021 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 G12-10) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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

Zusammenfassende Dokumentation

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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 02.09.2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Fedratinib wie folgt bewertet:

- 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

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

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung Ergebnisse der multizentrischen, weltweit durchgeführten, randomisiertem, doppelblinden, dreiarmligen Phase-III-Studie JAKARTA vorgelegt.

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit einer primären Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentiellen Thrombozythämie-Myelofibrose gemäß den Kriterien der WHO von 2008 und der IWG-MRT, die zuvor keinen JAK2-Inhibitor erhalten hatten. Gemäß Einschlusskriterien wurden zudem nur Patienten eingeschlossen, welche gemäß IWG-MRT-Kriterien eine als Hochrisiko oder Intermediärrisiko-2 eingestufte Myelofibrose aufwiesen zum Screening.

Die Patienten wurden 1:1:1 auf die drei Behandlungsarme Fedratinib 400 mg/Tag (N = 96 Patienten), Fedratinib 500 mg am Tag (N = 97 Patienten) sowie Placebo (N = 95) randomisiert. Der Behandlungsarm 500 mg/Tag ist aufgrund der nicht zur Fachinformation konformen Dosierung nicht für die Nutzenbewertung relevant.

Die Patienten sollten gemäß Protokoll in allen Behandlungsarmen für mindestens sechs Behandlungszyklen zu je 28 Tagen behandelt werden. Patienten aus dem Placebo-Arm konnten nach Abschluss der sechs Zyklen oder bei Krankheitsprogression vor Abschluss dieser

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

in einen der beiden Fedratinib-Arme rerandomisiert werden. Insgesamt wurden 71 Patienten aus dem Placebo-Arm rerandomisiert, 35 Patienten wurden dabei dem 400 mg/Tag-Arm zugeordnet. Bei Patienten in den Fedratinib-Armen erfolgte im Falle der Progression ein Absetzen der Therapie.

Aufgrund des Auftretens von Wernicke-Enzephalopathien wurde durch die FDA im November 2013 ein *Clinical Hold* ausgesprochen und für alle in die Studie JAKARTA eingeschlossenen Patienten die Fedratinib-Behandlung abgebrochen. Zu diesem Zeitpunkt hatten alle Patienten, die ersten sechs Behandlungszyklen beendet oder die Behandlung bereits dauerhaft (in den meisten Fällen aufgrund von unerwünschten Ereignissen) beendet. Allen Patienten wurde nachfolgend eine Thiamin-Supplementierung angeboten. Patienten konnten zudem nach einer der letzten Fedratinib-Gabe folgenden zweiwöchigen Auswaschphase eine Alternativtherapie erhalten. Auch im Fall einer Alternativtherapie oder Teilnahme an einer anderen klinischen Studie sollte die Thiamin-Supplementierung und die Nachuntersuchungen fortgeführt werden. Mit dem Abschluss der Nachbeobachtungsvisiten und dem Abklingen oder der Stabilisierung aller schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse wurde die Studienteilnahme ohne weitere Beobachtung beendet. Die letzte Fedratinib-Gabe erfolgte am 2. Dezember 2013 und die letzte Studienvisite eines Patienten am 25. Juni 2014.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Ergebnisse des Datenschnittes vom 01.05.2013 im Dossier dargestellt. An diesem Tag wurden alle Studienteilnehmer entblindet.

Zu diesem Zeitpunkt betrug die mediane Beobachtungsdauer im 400 mg/Tag Fedratinib-Arm im Median 62 Wochen und im Placebo-Arm 24,0 Wochen.

Mortalität

Der Endpunkt Gesamtüberleben war in der Studie JAKARTA operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod oder Zensurierung.

Bedingt durch den vorzeitigen Studienabbruch konnten die Studienteilnehmer nicht bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache nachverfolgt werden. Des Weiteren konnten die a priori geplanten Analysen zu dem Endpunkt nicht durchgeführt werden. Für das Gesamtüberleben liegen somit aufgrund des *Clinical Hold* und dem damit verbundenen Studienabbruch ausschließlich post hoc definierte Analysen bis zum Ende von Behandlungszyklus 6 vor.

Insgesamt sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben wenig aussagekräftig. Statistisch zeigt sich kein Unterschied.

Morbidität

Milzansprechen mittels MRT/CT; Symptomansprechen mittels modifizierten MSAF

In der Studie JAKARTA stellte das Milzansprechen den primären Endpunkt dar. Dieses war definiert als Anteil der Patienten mit einer Milzvolumenreduktion um $\geq 35\%$ gemessen mittels MRT oder CT am Ende von Zyklus 6. 4 Wochen später erfolgte eine erneute Messung mittels MRT/CT zur Bestätigung der Milzansprechrates $\geq 35\%$. Vonseiten der klinischen Experten wurde im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens darauf verwiesen, dass in der klinischen Praxis das Milzansprechen vornehmlich durch Palpation ermittelt wird.

Der zur Abfrage des Symptomansprechens verwendete modifizierte MSAF (Mylofibrosis Symptom Assessment Form) umfasst sechs Items zu den krankheitsspezifischen Symptomen „Nachtschweiß“, „Juckreiz (Pruritus)“, „abdominale Beschwerden“, „Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite“, „Völlegefühl sowie Knochen- oder Muskelschmerzen“.

Zusammenfassende Dokumentation

Operationalisiert war der Endpunkt als eine Reduktion $\geq 50\%$ des Gesamtsymptomwertes (TSS). Der MFSAF wurde bereits im Nutzenbewertungsverfahren zu Ruxolitinib (Beschluss vom 6. November 2014) als valides Instrument zur Erhebung der Symptome im vorliegenden Anwendungsgebiet eingestuft.

Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome und Verbesserung der Lebensqualität wird als patientenrelevant erachtet.

Sowohl in den Analysen des Milzansprechens ohne erneuter Bestätigung nach 4 Wochen als auch unter Berücksichtigung einer erneuten Bestätigung nach 4 Wochen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Patienten im Fedratinib-Arm.

Gleichzeitig lag ein statistisch signifikanter Vorteil für die mit Fedratinib behandelten Patienten im Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF sowohl in der Symptomansprechrate operationalisiert als $\geq 50\%$ Reduktion im TSS am Ende von Zyklus 6 als auch in den Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline vor. Die Responderanalysen zeigen diesen Vorteil unter Fedratinib sowohl in Bezug auf den Gesamtsymptomwert TSS als auch in allen Einzelkomponenten außer „Muskel-/Knochenschmerzen“.

Der Vorteil im Milzansprechen verbunden mit einem Vorteil im Symptomansprechen wird als deutliche, klinisch relevante Verbesserung gewertet.

Symptomlast gemäß MPN-SAF

Der pharmazeutische Unternehmer hat zudem die Symptomlast anhand des MPN-SAF erhoben. Diesbezüglich wurden Analysen über die mittlere Änderung zu Ende des Behandlungszyklus 6 gegenüber Baseline dargestellt. Dabei lag die Rücklaufquote für alle Items unter 70 %. Weiterhin bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der Validität. Die Daten werden somit nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

EQ 5D-VAS

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie JAKARTA anhand der visuellen Analogskala des EuroQoL-5-Dimensions (EQ 5D) erhoben. Höhere Werte stellen dabei einen besseren Gesundheitszustand dar. Mit Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen unter Verwendung einer Verbesserung vom ≥ 15 mm (15 %) mit dem Stellungnahmeverfahren nachgereicht.

In diesen lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen vor. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Rücklaufquote im Vergleichsarm unter 70 % lag und somit mit Unsicherheiten behaftet ist. Aufgrund der nachgereichten Ereigniszeitanalyse sowie den Zensierungsgründen und -häufigkeiten wird die Responderanalyse in diesem Fall als eine geeignete Analyse herangezogen, allerdings mit hohem Verzerrungspotential.

Brief Fatigue Inventory

Die in die Studie JAKARTA eingeschlossenen Patienten wurden zudem anhand des Brief Fatigue Inventory Fragebogens hinsichtlich der Intensität und Auswirkungen der Fatigue befragt. Es wurden Analysen über die mittlere Änderung zu Ende des Behandlungszyklus 6 gegenüber Baseline dargestellt. Dabei lag die Rücklaufquote für alle Items unter 70 %. Die Daten werden somit nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Insgesamt lässt sich somit basierend auf dem Vorteil in der Milzvolumenreduktion verbunden mit einem einhergehenden Vorteil hinsichtlich des Symptomansprechens in der Kategorie Morbidität ein klinisch relevanter Vorteil feststellen.

Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität in der Studie JAKARTA erhoben.

Nebenwirkungen

Dargelegt wurden Analysen der Sicherheitspopulation, in welchen die unerwünschten Ereignisse bis 30 Tage nach Beendigung des Zyklus 6 erhoben wurden. Patienten nach *Cross-over* wurden dabei nicht berücksichtigt.

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Die Ergebnisse werden ausschließlich ergänzend dargestellt. Bei nahezu allen in die Studie eingeschlossenen Patienten trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

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

Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3

Unter einer Behandlung mit Fedratinib traten statistisch signifikant häufiger schwere Nebenwirkungen auf als unter Placebo.

Therapieabbruch aufgrund von UE

In Bezug auf durch UE bedingte Therapieabbrüche lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Es lag ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Fedratinib im Endpunkt „Zeit bis zum Auftreten der ersten Anämie (CTCAE Grad 3/4)“ sowie ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Fedratinib im Endpunkt „Zeit bis zum Auftreten der ersten sekundären Malignität“ vor.

Insgesamt liegt somit in der Kategorie Nebenwirkungen ein Nachteil bedingt durch das häufigere Auftreten schwerer UE CTCAE-Grad ≥ 3 zuungunsten von Fedratinib vor.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung von Fedratinib 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, liegen aus der Studie JAKARTA Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität und zu unerwünschten Ereignissen vor. Die Studie wurde aufgrund des Auftretens von Wernicke-Enzephalopathien vorzeitig abgebrochen.

Für das Gesamtüberleben liegen aufgrund des *Clinical Hold* und dem damit verbundenen Studienabbruch ausschließlich post hoc definierte Analysen zum Gesamtüberleben bis zum Ende von Behandlungszyklus 6 mit kurzer Beobachtungszeit vor. Insgesamt sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben wenig aussagekräftig. Statistisch zeigt sich kein Unterschied.

Ein statistisch signifikanter Vorteil lässt sich für die Endpunkte Milzansprechen sowie Symptomlast erhoben mittels modifiziertem MFSAF feststellen. Der Vorteil im

Zusammenfassende Dokumentation

Milzansprechen wird verbunden mit einem Vorteil im Symptomansprechen als deutliche, klinisch relevante Verbesserung gewertet.

In der Kategorie Nebenwirkungen lässt sich insgesamt ein Nachteil feststellen.

In der Gesamtbewertung des Zusatznutzens wird berücksichtigt, dass die vorliegende Studie JAKARTA mit deutlichen Unsicherheiten und Limitationen behaftet ist. Eine relevante Unsicherheit besteht insbesondere dahingehend, dass die Studie aufgrund von Wernicke Enzephalopathien vorzeitig abgebrochen werden musste. Dies führt insgesamt zu einer verkürzten Beobachtungszeit. Aussagekräftige Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs nicht vor.

Eine weitere Unsicherheit zu der von 2012 bis 2014 durchgeführten Studie ist dadurch bedingt, dass der in der Studie eingesetzte Komparator gemäß den Aussagen klinischer Experten nicht den aktuellen deutschen Versorgungsstandard abbildet.

Das Ausmaß der beschriebenen Limitationen und Unsicherheiten der vorliegenden Studienergebnisse wird in der Gesamtbetrachtung als derart bedeutsam eingeschätzt, dass es trotz des bedeutsamen Vorteils in der Morbidität eine Quantifizierung des Zusatznutzens insgesamt nicht erlaubt.

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

Aussagekraft der Nachweise

Der Nutzenbewertung liegen Daten der randomisierten, doppelblinden Studie JAKARTA vor.

Es fehlen Daten zur Lebensqualität. Hinsichtlich der patientenberichteten Endpunkte waren hohe Zensierungsanteile zu verzeichnen. Weitere Limitationen bestehen dahingehend, dass im Placebo-Arm ein höherer Anteil an Patienten eine Hochrisiko-Myelofibrose sowie einen schlechteren Allgemeinzustand aufwies. Zudem war für die Patienten im Placebo-Arm die mediane Zeit seit Diagnose-Stellung deutlich länger als für die Patienten im Fedratinib-Arm.

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

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

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

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legte für diese Patientenpopulation Daten der multizentrischen, offenen, einarmigen, Phase-II-Studie JAKARTA-2 vor. In die Studie JAKARTA-2 wurden Patienten eingeschlossen, die eine Diagnose einer primären Myelofibrose, einer Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder einer Post-Essentiellen Thrombozythämie-Myelofibrose aufwiesen gemäß den Kriterien der WHO 2008 und der IWG-MRT. Es wurden Patienten eingeschlossen, deren Myelofibrose gemäß Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) in Intermediärrisiko-1 mit Symptomen oder Intermediärrisiko-2 oder Hochrisiko eingestuft wurde. Die Patienten mussten eine vorherige Therapie mit Ruxolitinib erhalten haben, die über mindestens 14 Tage gegeben wurde (außer es lag eine

Unverträglichkeit oder Allergie gegenüber Ruxolitinib vor) und gemäß Einschätzung des Prüfpersonals resistent oder intolerant gegenüber Ruxolitinib sein. Gemäß Fachinformation von Ruxolitinib sollte eine Behandlung jedoch bei Nicht-Ansprechen nach sechs Monaten beendet werden.

In die Studie wurden 97 Patienten eingeschlossen. Gemäß Studienprotokoll sollte eine Dosierung von 400 mg Fedratinib erfolgen. Die Fedratinib-Gabe war für mindestens 6 Zyklen zu je 28 Tagen vorgesehen. Im Falle eines unzureichenden Ansprechens konnte eine Dosiserhöhung auf bis zu 600 mg vorgenommen werden. Bei 33 der 97 Patienten wurde eine solche Dosiserhöhung, welche nicht konform zu den Vorgaben der Fachinformation ist, vorgenommen.

Wie auch auf die Studie JAKARTA zutreffend, wurde aufgrund des von der FDA nach Auftreten von Wernicke-Enzephalopathien ausgesprochenen *Clinical Hold*, die Fedratinib-Gabe für alle Patienten im Dezember 2013 abgebrochen und den Patienten eine Thiamin-Supplementierung angeboten. Ab Beginn der Thiamin-Supplementierung wurden die Patienten noch 90 ± 3 Tage hinsichtlich der Sicherheit beobachtet. Die letzte Studienvsited eines Patienten fand am 7. Mai 2014 statt. Zu diesem Datum wurde der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Datenschnitt durchgeführt.

Mortalität

Der Endpunkt Gesamtüberleben war in der Studie JAKARTA-2 allein als exploratorischer Endpunkt definiert und operationalisiert als Zeit von der ersten Dosis bis zum Tod oder Zensierung.

Bedingt durch den vorzeitigen Studienabbruch konnten die Studienteilnehmer nicht bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache nachverfolgt werden. Des Weiteren konnten die a priori geplanten Analysen zu dem Endpunkt nicht durchgeführt werden. Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung Zusatzanalysen vorgelegt.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns sowie der durch den frühzeitigen Studienabbruch bedingten Unsicherheiten in der Auswertung können anhand der Ergebnisse der Studie JAKARTA-2 keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens in der Kategorie Mortalität abgeleitet werden.

Morbidität

Milzansprechen mittels MRT/CT; Symptomansprechen mittels modifizierten MSAF

In der Studie JAKARTA-2 stellte das Milzansprechen den primären Endpunkt dar. Dieses war definiert als Anteil der Patienten mit einer Milzvolumenreduktion um ≥ 35 % gemessen mittels MRT oder CT.

Der zur Abfrage des Symptomansprechens verwendete modifizierte MSAF (Mylofibrosis Symptom Assessment Form) umfasst sechs Items zu den krankheitsspezifischen Symptomen „Nachtschweiß“, „Juckreiz (Pruritus)“, „abdominale Beschwerden“, „Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite“, „Völlegefühl sowie Knochen- oder Muskelschmerzen“. Operationalisiert war der Endpunkt als eine Reduktion ≥ 50 % des Gesamtsymptomwertes (TSS).

Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome und Verbesserung der Lebensqualität wird als patientenrelevant erachtet.

Zusammenfassende Dokumentation

Zu berücksichtigen ist der hohe Anteil an Patienten mit einer nicht-zulassungskonformen Dosierung.

EORTC QLQ-C30

In der Studie JAKARTA-2 wurde zudem die Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 Symptomskalen („Erschöpfung“, „Übelkeit und Erbrechen“, „Schmerz“, „Dyspnoe“, „Schlaflosigkeit“, „Appetitverlust“, „Obstipation“, „Diarrhoe“) erhoben. Höhere Werte bedeuten hierbei eine schwere Symptomatik. Operationalisiert wurde der Endpunkt als Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte.

Symptomlast gemäß MPN-SAF

Der pharmazeutische Unternehmer hat zudem die Symptomlast anhand des MPN-SAF erhoben. Diesbezüglich wurden Analysen über die mittlere Änderung zu Ende des Behandlungszyklus 6 gegenüber Baseline dargestellt. Dabei lag die Rücklaufquote für alle Items unter 70 %. Weiterhin bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der Validität. Die Daten werden somit nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Brief Fatigue Inventory

Die in die Studie JAKARTA-2 eingeschlossenen Patienten wurden zudem anhand des Brief Fatigue Inventory Fragebogens hinsichtlich der Intensität und Auswirkungen der Fatigue befragt. Es wurden Analysen über die mittlere Änderung zu Ende des Behandlungszyklus 6 gegenüber Baseline dargestellt. Dabei lag die Rücklaufquote für alle Items unter 70 %. Die Daten werden somit nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns können anhand der Ergebnisse der Studie JAKARTA-2 keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität abgeleitet werden.

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen

Die Lebensqualität wurde in der Studie JAKARTA-2 mittels EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen erhoben. Diese umfassen die Skalen „Globaler Gesundheitsstatus“, „Körperliche Funktion“, „Rollenfunktion“, „Emotionale Funktion“, „Kognitive Funktion“ sowie „Soziale Funktion“. Operationalisiert wurde der Endpunkt als Zeit bis zu einer Verbesserung um ≥ 10 Punkte, wobei höhere Werte dabei eine bessere Lebensqualität darstellen.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns können anhand der Ergebnisse der Studie JAKARTA-2 keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens in der Kategorie Lebensqualität abgeleitet werden.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Bei fast allen Patienten ist ein unerwünschtes Ereignis (UE) aufgetreten. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Bei 26,8 % der Patienten trat mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) auf.

Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) erlitten 60,8 % der Patienten.

Therapieabbruch aufgrund von UE

13,4 % der Patienten brachen die Therapie bedingt durch ein UE ab.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Die häufigsten UE von besonderem Interesse waren „Potentielle Wernicke Enzephalopathie“, „SMQ Blutungen (enge Definition)“, „SMQ Blutungen (breite Definition)“, „Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie“, „Anämie, CTCAE-Grad 3 oder 4“ sowie „Thrombozytopenie“.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns können anhand der Ergebnisse der Studie JAKARTA-2 keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens in der Kategorie Nebenwirkungen abgeleitet werden.

Gesamtbewertung / Fazit

Der Bewertung des Zusatznutzens von Fedratinib zur 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, liegt die einarmige Studie JAKARTA-2 zugrunde.

Es liegen Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse vor.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung nicht möglich.

Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

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

Aussagekraft der Nachweise

Der Nutzenbewertung liegen die Daten der einarmigen Studie JAKARTA-2 zugrunde.

Die Aussagesicherheit wird mit einem Anhaltspunkt bewertet, weil nur eine einarmige Studie vorliegt und eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist.

Zudem wurde die Studie JAKARTA-2 frühzeitig abgebrochen. Dies führte zu insgesamt kurzen Beobachtungszeiten. Zudem liegen aufgrund dessen ausschließlich post hoc definierte Analysen zum Gesamtüberleben vor.

In der Gesamtschau resultiert daraus bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

2.1.3 Befristung und Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer der im Beschluss getroffenen Feststellungen zur Patientenpopulation b) „Erwachsene Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die mit Ruxolitinib behandelt wurden“ findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt:

Zusammenfassende Dokumentation

Der vorliegenden Nutzenbewertung in der Patientenpopulation b) liegen die Ergebnisse der einarmigen Studie JAKARTA-2 vor. Aufgrund des Auftretens von Wernicke Enzephalopathien und des damit verbundenen Clinical Hold im Jahr 2013 wurde die Studie JAKARTA-2 frühzeitig abgebrochen, welches in einer kurzen Beobachtungszeit resultierte. Insgesamt fehlen für die Nutzenbewertung aussagekräftige Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Vor dem Hintergrund, dass aus der derzeit laufenden klinischen Studie FREEDOM2 Daten zum Vergleich von Fedratinib gegenüber einer *Best Available Therapy* erwartet werden, welche für die Bewertung des Zusatznutzens relevant sein können, ist es gerechtfertigt, den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Fedratinib vorliegen.

Hierfür erachtet der G-BA eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. März 2025 als angemessen.

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier aussagekräftige Ergebnisse für die Patienten im bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet aus der derzeit laufenden Studie FREEDOM2 zu allen patientenrelevanten Endpunkten, die für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden, dargelegt werden.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für Fedratinib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Fedratinib einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für Fedratinib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 6 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Inrebic mit dem Wirkstoff Fedratinib.

Fedratinib wurde als Orphan Drug zugelassen.

In dem zu betrachteten Anwendungsgebiet wurden 2 Patientenpopulationen unterschieden:

- 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
 - 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
- a)

Es liegen Daten der RCT JAKARTA (Fedratinib vs. Placebo) für die Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.

Aufgrund des *Clinical Hold* und dem damit verbundenen vorzeitigen Studienabbruch liegen zur Mortalität nur post hoc definierte Analysen mit kurzer Beobachtungsdauer vor. Insgesamt sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben wenig aussagekräftig. Statistisch zeigt sich kein Unterschied.

In der Kategorie Morbidität liegt unter Fedratinib-Behandlung ein Vorteil für den Endpunkt Milzansprechen vor, welcher verbunden mit dem Vorteil im Symptomansprechen (mittels MFSAF) als deutliche, klinisch relevante Verbesserung gewertet wird.

Bei den Nebenwirkungen wird ein Nachteil unter Fedratinib festgestellt.

Aufgrund relevanter Unsicherheiten und Limitationen, insbesondere bedingt durch den vorzeitigen Studienabbruch und die damit verbundenen kurzen Beobachtungszeiten sowie darüber hinaus durch den Komparator in der Studie JAKARTA, welcher nicht den aktuellen deutschen Versorgungsstandard abbildet, kann trotz des bedeutsamen Vorteils in der Morbidität insgesamt keine Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgen.

Die Aussagesicherheit wird mit einem Anhaltspunkt bewertet.

b)

Es liegen Daten der einarmigen Studie JAKARTA-2 für die Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs liegen zur Mortalität nur post hoc definierte Analysen vor. Insgesamt sind die Beobachtungszeiten durch den Abbruch bedingt verkürzt.

Bedingt durch das einarmige Studiendesign ist eine vergleichende Bewertung nicht möglich.

Die Daten sind somit nicht geeignet, eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens vornehmen zu können.

Somit wird in der Gesamtschau eine nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

Die Aussagesicherheit wird mit einem Anhaltspunkt bewertet, weil nur eine einarmige Studie vorliegt.

Der Beschluss ist bis zum 1. März 2025 befristet. Zu diesem Zeitpunkt sollen für die Nutzenbewertung relevante Daten aus der laufenden Studie FREEDOM2 (Fedratinib vs. *Best Available Therapy*) vorgelegt werden.

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

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

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Das rechnerische Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers zur Ermittlung der Patientenzahlen ist nachvollziehbar, jedoch mit Unsicherheiten behaftet

Diese betreffen zum einen die aus einer Versorgungsforschungsanalyse resultierende Ausgangsbasis u.a. hinsichtlich der (Nicht-)Berücksichtigung von ICD-Codes, einer möglichen Parallelerfassung stationär und ambulant behandelter Patienten, eines möglichen Selektionsbias bei der Auswahl der Behandlungszentren. Zudem wird die Spanne des Anteils

Zusammenfassende Dokumentation

an Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie nicht als adäquat erachtet. Weiterhin bestehen Unsicherheiten hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/l$, auf welche gemäß Fachinformation die Anwendung eingeschränkt werden soll. Es wurde zudem nicht berücksichtigt, dass gemäß Fachinformation eine Therapie bei Patienten mit einer absoluten Neutrophilenzahl von $< 1,0 \times 10^9/l$ nicht empfohlen wird. Der Anteil an Patienten mit einer Ruxolitinib-Behandlung beruht auf Daten aus dem Jahr 2013 und ist somit auch mit Limitationen behaftet. Ungeachtet der aufgeführten Limitationen wird die vorliegend berechnete Anzahl an Patienten als präziser erachtet als jene aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Ruxolitinib (Beschluss vom 6. November 2014).

2.3 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2021).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
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 § 130 a 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	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Fedratinib 100 mg	120 HKP	5.664,96 €	1,77 €	320,25 €	5342,94 €

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2021

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 und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, 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 Zusammenfassende Dokumentation

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	Bezeichnung der Leistung	Kosten / Einheit	Anzahl / Patient / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
Fedratinib	Quantitative chromatographische Bestimmung(en) einer oder mehrerer Substanz(en) – Vitamine GOP 32306	22,30 €	7	156,10 €

2 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.

3 Verfahrensablauf

Am 12. März 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Fedratinib beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Juni 2021 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 6. Juli 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 26. Juli 2021 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung (hier nur, wenn tatsächlich in SN vorgelegte Aspekte nachbewertet wurden: von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten) wurde am 13. August 2021 vorgelegt.

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 Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. August 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. September 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juni 2021	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	13. Juli 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juli 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	4. August 2021 18. August 2021	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. August 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. September 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Zusammenfassende Dokumentation

5. Beschluss



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

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

Fedratinib (Myelofibrose)

Vom 2. September 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. September 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. Juli 2021 (BAnz AT 28.09.2021B1), wie folgt zu ändern:

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

Fedratinib

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

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 8. Februar 2021):

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

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

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Fedratinib:

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

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Fedratinib:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:²

- 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
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

² 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

Zusammenfassende Dokumentation

	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-/Knochenschmerzen	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] 0,1288
Schwerwiegend		n.b./0 (0,0)		0 (0,0)	n. b.
Schwer (CTCAE- Grad ≥ 3)		n.b./1 (1,0)		0 (0,0)	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.] 0,3224
Schwerwiegend		n.b./0 (0,0)		n.b./0 (0)	n. b.
Schwer (CTCAE- Grad ≥ 3)		n.b./1 (1,0)		n.b./0 (0)	2,9E7 [0,00; n. b.]

					0,3224
Zeit bis zum Auftreten der ersten Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie					
Insgesamt Schwerwiegend Schwer (CTCAE- Grad ≥ 3)	96	n.b./21 (21,9) n.b./9 (9,4) n.b./8 (8,3)	95	n.b./18 (18,9) n.b./8 (8,4) n.b./8 (8,4)	1,11 [0,59; 2,08] 0,7519 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) Schwerwiegend	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 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) Schwerwiegend	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 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) Schwerwiegend	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 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) Schwerwiegend	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 2,93E7 [0,00; n. b.] 0,3198
Zeit bis zum Auftreten der ersten sekundären Malignität					
Insgesamt Schwerwiegend Schwer (CTCAE- Grad ≥ 3)	96	n.b. / 0 (0) n.b. / 0 (0) n.b. / 0 (0)	95	n.b./ 5 (5,3) n.b./ 3 (3,2) n.b./ 3 (3,2)	0,00 [0,00; n. b.] 0,0154 0,00 [0,00; n. b.] 0,0611 0,00 [0,00; n. b.] 0,0514
<p>^a Aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs und dem damit verbundenen kurzen Follow-up wurden gemäß Angaben des pU keine a priori definierten Analysen durchgeführt.</p> <p>^b Symptomanalysepopulation</p> <p>^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).</p> <p>^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.</p>					

Zusammenfassende Dokumentation

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	nicht bewertbar
Morbidität	n.b.	nicht bewertbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	nicht bewertbar
Nebenwirkungen	n.b.	nicht bewertbar
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		

JAKARTA2: einarmige Phase II-Studie, Patienten nach Behandlung mit Ruxolitinib

Mortalität

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

Morbidität

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

Zusammenfassende Dokumentation

Abdominale Beschwerden	89	15,9 [8,1; 23,9] 45 (50,0)
Völlegefühl	89	9,6 [8,0; 16,0] 49 (54,4)
Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite	89	7,7 [4,1; 8,0] 54 (60,0)
Muskel-/ Knochen-schmerzen	89	16,0 [8,1; n.b.] 39 (43,3)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen		
Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands um ≥ 10 Punkte		
Erschöpfung	93	4,4 [4,1; 7,6] 70 (75,3)
Übelkeit und Erbrechen	93	48,1 [48,1; n. b.] 27 (29,0)
Schmerz	93	8,1 [4,4; 11,7] 54 (58,1)
Dyspnoe	93	12,0 [5,4; 24,1] 48 (51,6)
Schlaflosigkeit	93	8,1 [4,7; 18,3] 49 (52,7)
Appetitverlust	93	5,4 [4,3; 12,1] 53 (57,0)
Obstipation	93	n. b. [27,1; n. b.] 25 (26,9)
Diarrhoe	93	n. b. 24 (25,8)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen		
Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands um ≥ 10 Punkte		
Globaler Gesundheitsstatus	93	8,1 [4,4; 48,1] 48 (51,6)
Körperliche Funktion	93	12,0 [5,4; 23,9] 48 (51,6)

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

Nebenwirkungen

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

Zusammenfassende Dokumentation

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

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

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

- a) Erwachsene Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind, zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome
ca. 740 – 3590 Patienten
- b) Erwachsene Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome
ca. 630 – 1690 Patienten

Zusammenfassende Dokumentation

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

und

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

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

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

II. Inkrafttreten

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

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

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

Berlin, den 2. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Freitag, 22. Oktober 2021
BAnz AT 22.10.2021 B4
Seite 1 von 10

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses 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 (Myelofibrose)**

Vom 2. September 2021

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

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Fedratinib wie folgt ergänzt:

Fedratinib

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 8. Februar 2021):

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

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

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Fedratinib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 1411/2000 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 G-BA bestimmt gemäß dem fünften Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Fedratinib:

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

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Fedratinib:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:*

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

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



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

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					
mit erneuter Bestätigung einer Milzansprechrte ≥ 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
ohne erneute Bestätigung einer Milzansprechrte ≥ 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

Milzansprechen mittels MRT/CT (≥ 35 %) zum Ende von Behandlungszyklus 6

mit erneuter Bestätigung einer Milzansprechrte ≥ 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
--	----	-------------------------------------	----	-----------------------------------	----------------------------------

ohne erneute Bestätigung einer Milzansprechrte ≥ 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

Symptomansprechrte (≥ 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] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert
Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF^c					
Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline					
Gesamtsymptomwert (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-/Knochenschmerzen	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					
	Fedratinib (400 mg)		Placebo		Fedratinib vs. Placebo
Endpunkt	N	Median in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	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



Endpunkt	Fedratinib (400 mg)		Placebo		Fedratinib vs. Placebo
	N	Median in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert

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 Verabreichungsort	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
Thrombozytopenie	96	n. b. 5 (5,2)	95	n. b. 6 (6,3)	0,68 [0,20; 2,27] 0,5272
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	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
Herzkrankungen	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 Ernährungsstörungen	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 Gastrointestinaltrakts	96	n. b. 3 (3,1)	95	n. b. 5 (5,3)	0,52 [0,12; 2,17] 0,3586
Herzkrankungen	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] 0,1288
Schwerwiegend		n. b./0 (0,0)		0 (0,0)	n. b.
Schwer (CTCAE-Grad ≥ 3)		n. b./1 (1,0)		0 (0,0)	2,93E7 [0,00; n. b.] 0,3198



	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 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.] 0,3224
Schwerwiegend		n. b./0 (0,0)		n. b./0 (0)	n. b.
Schwer (CTCAE-Grad ≥ 3)		n. b./1 (1,0)		n. b./0 (0)	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] 0,7519
Schwerwiegend		n. b./9 (9,4)		n. b./8 (8,4)	1,00 [0,38; 2,59] 0,9948
Schwer (CTCAE-Grad ≥ 3)		n. b./8 (8,3)		n. b./8 (8,4)	0,90 [0,34; 2,39] 0,8290
Zeit bis zum Auftreten der ersten Anämie					
Insgesamt (CTCAE-Grad 3 oder 4)	96	n. b./30 (31,2)	95	n. b./7 (7,4)	4,48 [1,97; 10,21] < 0,0001
Schwerwiegend		n. b./2 (2,1)		n. b./1 (1,1)	1,97 [0,18; 21,74] 0,5720
Zeit bis zum Auftreten der ersten Thrombozytopenie, CTCAE-Grad 3 oder 4					
Insgesamt (CTCAE-Grad 3 oder 4)	96	n. b./1 (1,0)	95	n. b./3 (3,2)	0,31 [0,03; 2,98] 0,2831
Schwerwiegend		n. b./0 (0,0)		n. b./3 (3,2)	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 oder 4)	96	n. b./1 (1,0)	95	n. b./3 (3,2)	0,31 [0,03; 2,98] 0,2831
Schwerwiegend		n. b./0 (0,0)		n. b./3 (3,2)	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)	95	n. b./1 (1,1)	2,96 [0,31; 28,44] 0,3243
Schwerwiegend		n. b./1 (1,0)		n. b./0 (0,0)	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.] 0,0154
Schwerwiegend		n. b./0 (0)		n. b./3 (3,2)	0,00 [0,00; n. b.] 0,0611
Schwer (CTCAE-Grad ≥ 3)		n. b./0 (0)		n. b./3 (3,2)	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 Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	nicht bewertbar
Morbidität	n. b.	nicht bewertbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	nicht bewertbar
Nebenwirkungen	n. b.	nicht bewertbar

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

JAKARTA2: einarmige Phase II-Studie, Patienten nach Behandlung mit Ruxolitinib

Mortalität

Endpunkt	Fedratinib	
	N	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]

Gesamtüberleben

Sicherheitspopulation	97	4 (4,1 %) [1,12; 10,2]
-----------------------	----	------------------------

Morbidität

	Fedratinib	
	N	

Milzansprechen mittels MRT/CT (≥ 35 %) zum Ende von Behandlungszyklus 6

Milzansprechen (≥ 35 %) gemäß MRT/CT zum Ende von Behandlungszyklus 6 (inkl. Personen mit nicht-zulassungskonformer Dosiserhöhung)

Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	97	30 (30,9) [21,9, 41,1]
---	----	---------------------------

Milzansprechen (≥ 35 %) gemäß MRT/CT zum Ende von Behandlungszyklus 6 (Imputation: NRI von Personen mit nicht-zulassungskonformer Dosiserhöhung)

Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	97	20 (20,6) [13,1; 30,0]
ohne Ereignis n (%)		10 (10,3)
mit imputierten Werten (Non Responder) n (%)		67 (69,1)

	N	Patienten mit Ereignis n (%) [95%-KI]
--	---	---------------------------------------

Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF^a

Symptomansprechen (≥ 50 % Reduktion im TSS) mittels modifiziertem MFSAF zum Ende von Behandlungszyklus 6

MFSAF-Analysepopulation	89	24 (26,7) [17,9; 37]
-------------------------	----	----------------------



	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI] Patienten mit Ereignis n (%)
Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF^a		
Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline		
Gesamtsymptomwert (TSS) ^b	89	23,7 [8,4; n. b.] 40 (44,4)
Nachtschweiß	89	4,3 [4,0; 8,0] 55 (61,1)
Juckreiz	89	8,0 [7,7; n. b.] 33 (36,7)
Abdominale Beschwerden	89	15,9 [8,1; 23,9] 45 (50,0)
Völlegefühl	89	9,6 [8,0; 16,0] 49 (54,4)
Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite	89	7,7 [4,1; 8,0] 54 (60,0)
Muskel-/Knochenschmerzen	89	16,0 [8,1; n. b.] 39 (43,3)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen		
Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands um ≥ 10 Punkte		
Erschöpfung	93	4,4 [4,1; 7,6] 70 (75,3)
Übelkeit und Erbrechen	93	48,1 [48,1; n. b.] 27 (29,0)
Schmerz	93	8,1 [4,4; 11,7] 54 (58,1)
Dyspnoe	93	12,0 [5,4; 24,1] 48 (51,6)
Schlaflosigkeit	93	8,1 [4,7; 18,3] 49 (52,7)
Appetitverlust	93	5,4 [4,3; 12,1] 53 (57,0)
Obstipation	93	n. b. [27,1; n. b.] 25 (26,9)
Diarrhoe	93	n. b. 24 (25,8)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen		
Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands um ≥ 10 Punkte		
Globaler Gesundheitsstatus	93	8,1 [4,4; 48,1] 48 (51,6)
Körperliche Funktion	93	12,0 [5,4; 23,9] 48 (51,6)
Rollenfunktion	93	8,1 [4,3; 12,0] 55 (59,1)
Emotionale Funktion	93	12,6 [8,0; n. b.] 44 (47,3)
Kognitive Funktion	93	16,0 [8,1; n. b.] 42 (45,2)



	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI] Patienten mit Ereignis n (%)
Soziale Funktion	93	16,1 [8,1; 36,1] 45 (48,4)
Nebenwirkungen		
		Fedratinib
Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]
Unerwünschte Ereignisse gesamt		
	97	95 (97,9) [92,7; 99,7]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)		
	97	26 (26,8) [18,3; 36,8]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)		
	97	59 (60,8) [50,4; 70,6]
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen		
	97	13 (13,4) [7,3; 21,8]
SUE mit Inzidenz ≥ 5 % nach Systemorganklasse und Preferred Term; Sicherheitspopulation		
SOC		
PT		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Media- stinums	97	5 (5,2) [1,7; 11,6]
Herzerkrankungen	97	5 (5,2) [1,7; 11,6]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	97	6 (6,2) [2,3; 13,0]
Schwere UE mit Inzidenz ≥ 5 % nach Systemorganklasse und Preferred Term in einer der beiden Behand- lungsgruppen, Sicherheitspopulation		
SOC		
PT		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Media- stinums	97	5 (5,2) [1,7; 11,6]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	97	40 (41,2) [31,3; 51,7]
Anämie	97	31 (32,0) [22,9; 42,2]
Thrombozytopenie	97	19 (19,6) [12,2; 28,9]
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	97	10 (10,3) [5,1; 18,1]
Herzerkrankungen	97	6 (6,2) [2,3; 13,0]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	97	8 (8,2) [3,6; 15,6]
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	97	8 (8,2) [3,6; 15,6]
Untersuchungen	97	16 (16,5) [9,7; 25,4]



Endpunkt	Fedratinib	
	N	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]
UE von besonderem Interesse		
SOC		
Potentielle Wernicke-Enzephalopathie		
Insgesamt	97	13 13,4 [7,3; 21,8]
Schwerwiegend		0 0,0 [0,0; 3,7]
Schwer (CTCAE-Grad ≥ 3)		1 1,0 [0,0; 5,6]
SMQ „Blutungen“ (enge Definition)		
Insgesamt	97	22 22,7 [14,8; 32,3]
Schwerwiegend		4 4,1 [1,1; 10,2]
Schwer (CTCAE-Grad ≥ 3)		5 5,2 [1,7; 11,6]
SMQ „Blutungen“ (breite Definition)		
Insgesamt	97	22 22,7 [14,8; 32,3]
Schwerwiegend		4 4,1 [1,1; 10,2]
Schwer (CTCAE-Grad ≥ 3)		5 5,2 [1,7; 11,6]
Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie		
Insgesamt	97	11 11,3 [5,8; 19,4]
Schwerwiegend		2 2,1 [0,3; 7,3]
Schwer (CTCAE-Grad ≥ 3)		3 3,1 [0,6; 8,8]
Anämie, CTCAE-Grad 3 oder 4		
Insgesamt	97	31 32,0 [22,9; 42,2]
Schwerwiegend		1 1,0 [0,0; 5,6]
Thrombozytopenie, CTCAE-Grad 3 oder 4		
Insgesamt	97	21 21,6 [13,9; 31,2]
Schwerwiegend		2 2,1 [0,3; 7,3]
ALT, AST oder Bilirubin im Blut erhöht, CTCAE-Grad 3 oder 4		
Insgesamt	97	5 5,2 [1,7; 11,6]
Schwerwiegend		0 0,0 [0,0; 3,7]
Hyperamylasämie oder Hyperlipasämie, CTCAE-Grad 3 oder 4		
Insgesamt	97	7 7,2 [3,0; 14,3]
Schwerwiegend		0 0,0 [0,0; 3,7]
Sekundäre Malignome		
Insgesamt	97	3 3,1 [0,6; 8,8]
Schwerwiegend		2 2,1 [0,3; 7,3]
Schwer (CTCAE-Grad ≥ 3)		3 3,1 [0,6; 8,8]
Überdosierung mit der Prüfmedikation		
Insgesamt	97	1 1,0 [0,0; 5,6]
Schwerwiegend		0 0,0 [0,0; 3,7]
Schwer (CTCAE-Grad ≥ 3)		0 0,0 [0,0; 3,7]

a 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).

b 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.



Verwendete Abkürzungen:

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

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 bis 3 590 Patienten
 - b) Erwachsene Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome
ca. 630 bis 1 690 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 drei Monate und danach alle drei Monate) und wie klinisch angezeigt beurteilt werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fedratinib	65 005,77 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	156,10 €

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

II.

Inkrafttreten:

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. September 2021 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist nach Maßgabe der folgenden Regelung befristet:
Die jeweils zu der Patientengruppe Buchstabe b „Erwachsene Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die mit Ruxolitinib behandelt wurden“ getroffenen Feststellungen in den Nummern 1, 2, 3 und 4 sind bis zum 1. März 2025 befristet.

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

Berlin, den 2. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

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 12. März 2021 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 15. Juni 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 13. August 2021 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

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:

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

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

2.1.2 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"

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.1.4 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 Ärztesellschaften 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 (Myelofibrose) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fedratinib (Myelofibrose)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Fedratinib
- **Handelsname:** Inrebic
- **Therapeutisches Gebiet:** chronisch myeloproliferative Erkrankungen (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Celgene GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.03.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.06.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.07.2021
- **Beschlussfassung:** Anfang September 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-03-15-D-650)

Modul 1

(pdf 461,95 kB)

Modul 2

(pdf 1,42 MB)

Modul 3

(pdf 2,13 MB)

Modul 4

(pdf 11,53 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/662/>

15.06.2021 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.06.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 219,30 kB)

Nutzenbewertung G-BA

(pdf 3,13 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.07.2021
 - Mündliche Anhörung: 26.07.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 19.07.2021 **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:

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

Word

(doc 57,50 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 Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften 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 **06.07.2021** 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 - 2021-03-15-D-650*). 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 beigefügt 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 wird am 26.07.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 19.07.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang September 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 26. Juli 2021 um 11:00 Uhr beim 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
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (ehemals Celgene GmbH)	06.07.2021
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	05.07.2021
Novartis Pharma GmbH	06.07.2021
Prof. Dr. Heidel, Universitäts-Medizin Greifswald	04.07.2021
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), German Study Group MPN	06.07.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.07.2021

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						
Möhlenbrink, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hofmann-Xu, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Schmidt, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Glogger, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Barbus, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Gossens, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Novartis Pharma GmbH						
Terner, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Baum, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), German Study Group MPN						
DGHO						
Grießhammer, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
MPN						
Koschmieder, Hr. Prof. Dr.	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Universitäts-Medizin Greifswald						
Heidel, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein

Zusammenfassende Dokumentation

vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hanusch, Hr.	ja	ja	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	06. Juli 2021
Stellungnahme zu	Fedratinib (Inrebic®)
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</i> Hinweis: Das Nutzendossier zu Fedratinib wurde von der Celgene GmbH eingereicht. Anfang Juli 2021 wurde die Celgene GmbH auf die Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA verschmolzen; die Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA tritt per Rechtsnachfolge in alle Rechte und Pflichten der Celgene GmbH ein und übernimmt daher das weitere Nutzenbewertungsverfahren für Fedratinib (Handelsname Inrebic®).

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Folgenden nimmt Bristol Myers Squibb Stellung zur Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zum Wirkstoff Fedratinib (Vorgangsnummer: 2021-03-15-D-650), die am 15.06.2021 auf der Website des G-BA veröffentlicht wurde (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021).</p> <p>Fedratinib wurde am 8. Februar 2021 von der Europäischen Kommission zugelassen zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patienten 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 die mit Ruxolitinib behandelt wurden. Die in der Fachinformation empfohlene Dosis beträgt 400 mg oral einmal täglich (Bristol Myers Squibb 2021a).</p> <p>Fedratinib ist als „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rats anerkannt (European Medicines Agency 2021). Damit gilt für Fedratinib als Orphan Drug gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt; für Fedratinib ist daher keine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zu benennen.</p> <p>Die Myelofibrose gehört gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zu den myeloproliferativen Neoplasien (MPN) und ist eine seltene, heterogene sowie maligne</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hämatologische Erkrankung, die mit erheblicher Morbidität, Einschränkung der Lebensqualität und Mortalität verbunden ist. Das mediane Erkrankungsalter der Myelofibrose wird mit 61 bis 72 Jahren angegeben (Roaldsnes et al. 2017; Vannucchi et al. 2013).</p> <p>Die Myelofibrose geht für einen bedeutenden Anteil der Patienten mit einer belastenden, krankheitsbedingten Symptomlast einher. Hierzu zählen eine pathogenetisch bedingte Vergrößerung der Milz (Splénomegalie) und/oder der Leber (Hepatomegalie), konstitutionelle Symptome (Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsverlust), Fatigue, abdominale Beschwerden (z.B. frühzeitiges Sättigungs- und Völlegefühl, abdominale Schmerzen) sowie weitere Symptome wie Pruritus, Appetitlosigkeit sowie Muskel- und Knochenschmerzen (Griesshammer et al. 2018; Harrison et al. 2017a; Mughal et al. 2014).</p> <p>Der therapeutische Bedarf in der Myelofibrose ist nach wie vor hoch. Die einzig potentiell kurative Therapie (Stammzelltransplantation) kommt insbesondere aufgrund der häufig vorkommenden Komorbiditäten und des hohen Alters nur für sehr wenige Patienten infrage. Auch die einzige bisher zugelassene symptomorientierte Therapieoption (Ruxolitinib) deckt den therapeutischen Bedarf nicht allumfassend. So kann Ruxolitinib z.B. bei einer niedrigen Thrombozytenzahl ($< 100 \times 10^9/l$) nur mit einer reduzierten Startdosis eingesetzt werden (Novartis Pharma 2020). Es herrscht weiterhin ein Bedarf an Therapien, welche die Splénomegalie, die Symptomlast, Zytopenien, die reduzierte Lebensqualität und den Progress in eine akute myeloische Leukämie (AML) verzögern und/oder verhindern und damit verbunden das Überleben verlängern.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Nutzendossier wurde das Anwendungsgebiet von Fedratinib zur Darstellung des Zusatznutzens in die folgenden zwei Teilpopulationen eingeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none">• Teilpopulation 1: Myelofibrosepatienten (MF-Patienten), die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind• Teilpopulation 2: MF-Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden <p><u>Teilpopulation 1 (MF-Patienten, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind)</u></p> <p>Die Zulassungsstudie JAKARTA ist die bestverfügbare Evidenz für Fedratinib bei MF-Patienten, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind. JAKARTA ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, dreiarmlige Phase-III-Studie in erwachsenen Patienten mit Intermediärrisiko-2 oder Hochrisiko PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit Splenomegalie. Für die Nutzenbewertung relevant sind die Behandlungsgruppen Fedratinib 400 mg (Anwendung gemäß Fachinformation) und Placebo (Kontrollarm). Die Aussagekraft der Nachweise ist als hoch einzuschätzen. Dies bestätigt der G-BA in der Nutzenbewertung, das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig bewertet.</p> <p>In der Studie JAKARTA zeigte sich für Fedratinib im Vergleich zur Kontrollgruppe Placebo ein bedeutender, großer, statistisch signifikanter Vorteil im zentralen Morbiditätsendpunkt Milz- und Symptomansprechen.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Symptomansprechen wurde im Nutzendossier anhand der medianen Zeit bis zur Reduktion um $\geq 50\%$ im Gesamtsymptomscore (TSS, bestimmt mittels des modifizierten Fragebogens Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF)) dargestellt. Die Ereigniszeitanalyse (Time-to-Event, TTE) ist die adäquate Methodik für die Nutzenbewertung, wenn sich die Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen deutlich unterscheiden (mediane Expositionszeit: Fedratinib 62,1 Wochen; Placebo: 24,0 Wochen). Die mediane Zeit bis zur Reduktion um $\geq 50\%$ im TSS betrug mit Fedratinib 11,9 Wochen, während in der Kontrollgruppe der Median nicht erreicht wurde; die Hazard-Ratio (HR) beträgt 2,76; 95%-KI: [1,68; 4,54]. Der Endpunkt ist als valide und patientenrelevant zu erachten, das Verzerrungspotential ist als niedrig einzustufen.</p> <p>Ergänzend zum bedeutsamen Vorteil im Symptomansprechen zeigt sich auch ein erheblicher Vorteil in der Milzansprechrage, definiert als Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline, bestimmt mittels Magnetresonanz- oder Computertomografie (MRT/CT). Ein solches Milzansprechen erreichten 46,9 % der Patienten mit Fedratinib und 1,0 % in der Kontrollgruppe, das relative Risiko (RR) beträgt 45,00, 95%-KI: [6,33; 319,89], und zeigt einen Vorteil von erheblichem Ausmaß zugunsten von Fedratinib auf. Somit ermöglicht Fedratinib eine lang anhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome. Der G-BA hat in den Verfahren zu Ruxolitinib im Anwendungsgebiet Myelofibrose (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013, Gemeinsamer Bundesausschuss 2014) auf der Basis des Milz- und Symptomansprechens einen quantifizierbaren Zusatznutzen erteilt.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammengenommen zeigen die Daten der Zulassungsstudie JAKARTA deutliche, therapeutisch relevante Vorteile zugunsten von Fedratinib, insbesondere beim Milz- und Symptomansprechen. Bei den unerwünschten Ereignissen (UE) jeglichen Schweregrades, den schweren UE und dem UE von speziellem Interesse (UESI) Anämie von NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 zeigten sich zwar im Vergleich zu Placebo signifikante Nachteile, jedoch zeigten sich bei den schwerwiegenden UE (SUE), Therapieabbruch aufgrund von UE und dem Großteil der UESI keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Fedratinib und Placebo. Bei sekundärer Malignität wurde sogar ein signifikanter Vorteil von Fedratinib nachgewiesen. Insgesamt ist das Sicherheitsprofil von Fedratinib als erwartbar für eine aktive Therapie im Vergleich zu Placebo einzustufen, sodass sich aus dem Sicherheitsprofil keine maßgebliche Einschränkung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Fedratinib ergibt. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden keine schwerwiegenden Sicherheitsbedenken identifiziert. Die Zahl der Todesfälle bis zum Ende von Zyklus 6 war gering.</p> <p>Insgesamt wird ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen beansprucht. Mit Fedratinib steht nun erstmals eine wirksame zugelassene Therapiealternative zum zuvor einzigen zugelassenen Arzneimittel Ruxolitinib zur Verfügung, um MF-Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen zu behandeln. Damit deckt Fedratinib den therapeutischen Bedarf nach einer Alternative zu Ruxolitinib, unter anderem für diejenigen MF-Patienten, die aufgrund einer niedrigen Thrombozytenzahl ($< 100 \times 10^9/l$) nur mit einer reduzierten Ruxolitinib-Startdosis behandelt werden können.</p>	<p><u>Patientenpopulation 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</u></p> <p>Es liegen Daten der RCT JAKARTA (Fedratinib vs. Placebo) für die Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Aufgrund des <i>Clinical Hold</i> und dem damit verbundenen vorzeitigen Studienabbruch liegen zur Mortalität nur post hoc definierte Analysen mit kurzer Beobachtungsdauer vor. Insgesamt sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben wenig aussagekräftig. Statistisch zeigt sich kein Unterschied.</p> <p>In der Kategorie Morbidität liegt unter Fedratinib-Behandlung ein Vorteil für den Endpunkt Milzansprechen vor, welcher verbunden mit dem Vorteil im Symptomansprechen (mittels MFSAF) als deutliche, klinisch relevante Verbesserung gewertet wird.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen wird ein Nachteil unter Fedratinib festgestellt.</p> <p>Aufgrund relevanter Unsicherheiten und Limitationen, insbesondere bedingt durch den vorzeitigen Studienabbruch und die damit verbundenen kurzen Beobachtungszeiten sowie darüber hinaus durch den Komparator in der Studie JAKARTA, welcher nicht den aktuellen deutschen Versorgungsstandard abbildet, kann trotz des bedeutsamen Vorteils in der Morbidität insgesamt keine Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgen.</p> <p>Die Aussagesicherheit wird mit einem Anhaltspunkt bewertet.</p>

Teilpopulation 2 (MF-Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden)

Für MF-Patienten mit fehlendem oder unzureichendem Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf Ruxolitinib sowie Patienten, die eine Intoleranz gegenüber Ruxolitinib aufweisen, besteht ein besonders hoher therapeutischer Bedarf. Etwa 50 % der Patienten brechen eine Ruxolitinib-Therapie innerhalb der ersten drei Jahre ab (Abdelrahman et al. 2015, Al-Ali et al. 2020, Gupta et al. 2020, Harrison et al. 2020a, Palandri et al. 2020a). In dieser Situation standen bisher nur Therapieoptionen zur Verfügung, die als Best Supportive Care (BSC) zu verstehen sind. Die mediane Überlebenszeit für MF-Patienten nach Abbruch einer Ruxolitinib-Therapie beträgt lediglich 6 bis 16 Monate (Kuykendall et al. 2017, Kuykendall et al. 2018, Mascarenhas et al. 2020, Newberry et al. 2017, Palandri et al. 2020a, Schain et al. 2019).

Die Studie **JAKARTA2**, auf deren Basis die Zulassung erteilt wurde, ist die bestverfügbare Evidenz für Fedratinib bei MF-Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden. JAKARTA2 ist eine offene, multizentrische, einarmige Phase-II-Studie in erwachsenen Patienten mit Intermediärrisiko-1 (mit Symptomen), Intermediärrisiko-2 oder Hochrisiko PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die mit Ruxolitinib behandelt wurden. In der Studie JAKARTA2 war eine Dosiserhöhung (Titration) von 400 mg einmal täglich in 100-mg-Schritten auf bis zu 600 mg möglich. Die Dosistitration konnte nach dem Ende von Zyklus 2 und Zyklus 4 erfolgen, wenn die Milzgröße gemäß Palpation nicht um mindestens 50 % reduziert war und die Toxizität nicht dagegensprach. Diese Dosiserhöhung entspricht nicht der Anwendung von Fedratinib gemäß Fachinformation. Daher wurden Patienten zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung zensiert (Time-to-Event-Analysen), oder die Werte wurden ab dem Zeitpunkt der Dosistitration als fehlend erachtet und entweder mittels Non-Responder-Imputation (NRI) für binäre Endpunkte/Responderanalysen oder mittels Last Observation Carried Forward (LOCF) imputiert (binäre Endpunkte/ Responderanalysen und

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kontinuierliche Endpunkte). Somit entsprechen die im Dossier vorgelegten Analysen der Anwendung von Fedratinib gemäß Fachinformation (400 mg einmal täglich).</p> <p>In der Studie JAKARTA2 zeigte sich mit Fedratinib insbesondere ein klinisch bedeutsames Milz- und Symptomansprechen. Die mediane Zeit bis zur Reduktion um $\geq 50\%$ im TSS (Symptomansprechen, bestimmt mittels des modifizierten MFSAF) betrug 23,7 Wochen. Die Time-to-Event-Analyse ist die adäquate Methodik für die Nutzenbewertung, wenn sich die Beobachtungszeiten zwischen den einzelnen Patienten unterscheiden. In der Studie JAKARTA2 bestehen solche Unterschiede insbesondere aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs (Clinical Hold, siehe unten, S. 79) und aufgrund der Möglichkeit einer Dosiserhöhung von 400 mg einmal täglich in 100-mg-Schritten auf bis zu 600 mg. In Ergänzung zeigte sich mit Fedratinib bei 20,6 % der Patienten eine Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline (Milzansprechen, bestimmt mittels MRT/CT; konservativer Ansatz: Imputation NRI; mit LOCF: 32,0 %). Das mit Fedratinib in der Studie JAKARTA2 erreichte Milz- und Symptomansprechen wurde bislang in der aufgezeigten Therapiesituation in diesem Ausmaß nicht beschrieben, auch nicht bei einer erneuten Behandlung mit Ruxolitinib („Ruxolitinib-Rechallenge“; Gerds et al. 2018, Harrison et al. 2020b, Koppikar et al. 2012, Palandri et al. 2020a, Palandri et al. 2020b, Scherber und Mesa 2018, Shank et al. 2020).</p> <p>Bei jedem der mit dem modifizierten MFSAF erfassten Symptome erreichte jeweils etwa die Hälfte der Patienten mit Fedratinib eine klinisch relevante Verbesserung, beim Symptom Nachtschweiß im Median bereits nach 4,3 Wochen, bei Schmerzen unter den Rippen auf</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der linken Seite nach 7,7 Wochen. Zudem führte die Behandlung mit Fedratinib zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes gegenüber Baseline in den meisten Symptomskalen des Fragebogens European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30 (EORTC QLQ-C30). In der Symptomskala Erschöpfung – einem Symptom, das häufig vorkommt und von den Patienten als besonders belastend wahrgenommen wird (Harrison et al. 2017a) – zeigte sich eine klinisch relevante Verbesserung (MCID ≥ 10 Punkte) im Median bereits nach 4,4 Wochen, also nach ca. einem Behandlungszyklus. Weiterhin führte Fedratinib zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber Baseline in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, mit einer medianen Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung (MCID ≥ 10 Punkte) von 8,1 Wochen in den Funktionsskalen Globaler Gesundheitsstatus und Rollenfunktion. Die unerwünschten Ereignisse sind als erwartbar und in der Zielpopulation mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten als akzeptabel anzusehen. Die UE waren zum großen Teil mild bis moderat; die häufigsten UE jeglichen Schweregrades waren Diarrhoe (55,7 %) und Übelkeit (51,5 %). Schwere UE traten im Median nach 72 Tagen auf und waren vornehmlich hämatologischer Natur (Anämie: 32,0 %, Thrombozytopenie: 19,6 %). Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden keine schwerwiegenden Sicherheitsbedenken identifiziert. Aus dem Sicherheitsprofil ergibt sich keine maßgebliche Einschränkung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Fedratinib. Die Mortalitätsrate lag bei unter 5 % bei einer medianen Beobachtungsdauer von 6,0 Monaten, trotz der geringen Lebenserwartung in dieser Therapiesituation.</p>	<p><u>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</u></p> <p>Es liegen Daten der einarmigen Studie JAKARTA-2 für die Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs liegen zur Mortalität nur post hoc definierte Analysen vor. Insgesamt sind die Beobachtungszeiten durch den Abbruch bedingt verkürzt.</p> <p>Bedingt durch das einarmige Studiendesign ist eine vergleichende Bewertung nicht möglich.</p> <p>Die Daten sind somit nicht geeignet, eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens vornehmen zu können.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fedratinib ermöglicht somit eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere in den Morbiditätsendpunkten. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Zulassungsstudie JAKARTA2 ist die Quantifizierung des Zusatznutzens derzeit nicht möglich, jedoch ist der Zusatznutzen auf Basis der bisher nicht erreichten deutlichen Effekte im Sinne von § 5 Abs. 7 der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-NutzenV) als mindestens beträchtlich einzustufen. Daher wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, mindestens beträchtlichen Zusatznutzen beansprucht.</p> <p>Bristol Myers Squibb möchte nachfolgend zu folgenden spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung Stellung nehmen:</p> <p>A. Studienübergreifende Aspekte..... 66</p> <p>I. Patientenrelevanz des Endpunktes Milzansprechen mittels MRT/CT..... 66</p> <p>II. Time-to-Event-Analysen als adäquate Methodik 69</p> <p>III. Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF, Validität 71</p> <p>IV. Bewertung der Endpunkte Milzgröße (Palpation) und Ansprechen gemäß modifizierten IWG-MRT-Kriterien..... 74</p>	<p>Somit wird in der Gesamtschau eine nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Die Aussagesicherheit wird mit einem Anhaltspunkt bewertet, weil nur eine einarmige Studie vorliegt.</p> <p>Der Beschluss ist bis zum 1. März 2025 befristet. Zu diesem Zeitpunkt sollen für die Nutzenbewertung relevante Daten aus der laufenden Studie FREEDOM2 (Fedratinib vs. <i>Best Available Therapy</i>) vorgelegt werden.</p> <p>Es wird jeweils auf die Kommentierungen zu den spezifischen Aspekten verwiesen</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
V. Clinical Hold..... 79	
VI. Protokolländerungen 83	
VII. Endpunkt Hospitalisierung..... 84	
VIII. Transfusionsabhängigkeit 85	
IX. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse 89	
B. Spezifische Aspekte zu JAKARTA 92	
I. Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF (JAKARTA) . 92	
II. Crossover (JAKARTA)103	
III. Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS (JAKARTA): Studienprotokoll105	
IV. Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS (JAKARTA): Ergebnisse107	
V. Unerwünschte Ereignisse (JAKARTA), Beobachtungszeitraum...111	
VI. Konfidenzintervalle (JAKARTA)113	
VII. Patientenpopulation/Patientenfluss (JAKARTA).....114	
VIII. Notfall-Entblindung (JAKARTA)117	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>C. Spezifische Aspekte zu JAKARTA2118</p> <p>I. Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF (JAKARTA2) 118</p> <p>II. EORTC QLQ-30, Symptom- und Funktionsskalen (JAKARTA2)....120</p> <p>III. Expositionsdauer mit 400 mg Fedratinib (JAKARTA2)126</p> <p>IV. Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext (JAKARTA2)127</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
Tabelle n 42 und 43 i.V.m. S. 36	<p>A. Studienübergreifende Aspekte I. Patientenrelevanz des Endpunktes Milzansprechen mittels MRT/CT</p> <p>Anmerkung: Der G-BA führt in der Nutzenbewertung auf S. 36 Folgendes aus: <i>In bisherigen Verfahren wurde allerdings in der vorliegenden Indikation eine lang anhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für die Patientin / den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome als patientenrelevant eingeschätzt [13]. Darüber hinaus ist die Symptomatik direkt messbar und wird in der Nutzenbewertung als Endpunkt erhoben. Vor diesem Hintergrund wird der Endpunkt in der vorliegenden Nutzenbewertung als nicht unmittelbar patientenrelevant erachtet, jedoch aufgrund der klinischen Bedeutung in der Myelofibrose-Therapie ergänzend dargestellt.</i></p> <p>In den Zusammenfassungen-Tabellen (Tabelle 42 „Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie JAKARTA“ und Tabelle 43 „Zusammenfassende Darstellung der</p>	<p>Patientenpopulation a) - JAKARTA</p> <p>In der Studie JAKARTA stellte das Milzansprechen den primären Endpunkt dar. Dieses war definiert als Anteil der Patienten mit einer Milzvolumenreduktion um $\geq 35\%$ gemessen mittels MRT oder CT am Ende von Zyklus 6. 4 Wochen später erfolgte eine erneute Messung mittels MRT/CT zur Bestätigung der Milzansprechrates $\geq 35\%$. Vorseiten der klinischen Experten wurde im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens darauf verwiesen, dass in der klinischen Praxis das Milzansprechen vornehmlich durch Palpation ermittelt wird.</p> <p>[...]</p> <p>Eine lang anhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome und Verbesserung der Lebensqualität wird als patientenrelevant erachtet.</p> <p>Patientenpopulation b) – JAKARTA2</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	<p>Ergebnisse der Studie JAKARTA2“) ist der Endpunkt jedoch nicht dargestellt.</p> <p><u>Position Bristol Myers Squibb</u></p> <p>Der G-BA bestätigt in der Nutzenbewertung zu Fedratinib die Patientenrelevanz einer lang anhaltenden Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für die Patientin / den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome in der vorliegenden Indikation. Dies entspricht der Spruchpraxis des G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet: In den Verfahren zu Ruxolitinib im Anwendungsgebiet Myelofibrose hat der G-BA auf der Basis des Milz- und Symptomansprechens einen quantifizierbaren Zusatznutzen erteilt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013, Gemeinsamer Bundesausschuss 2014).</p> <p>Entsprechend bestätigt der G-BA, dass der Endpunkt Milzansprechen mittels MRT/CT aufgrund der klinischen Bedeutung in der Myelofibrose ergänzend dargestellt wird, um den zentralen Morbiditätsendpunkt „Milz- und Symptomansprechen“ abzubilden.</p> <p>In den Zusammenfassungen-Tabellen (Tabelle 42 „Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie</p>	<p>In der Studie JAKARTA-2 stellte das Milzansprechen den primären Endpunkt dar. Dieses war definiert als Anteil der Patienten mit einer Milzvolumenreduktion um $\geq 35\%$ gemessen mittels MRT oder CT.</p> <p>[...]</p> <p>Eine lang anhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome und Verbesserung der Lebensqualität wird als patientenrelevant erachtet.</p>

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)								
	<p>JAKARTA“ und Tabelle 43 „Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie JAKARTA2“) ist der Endpunkt jedoch nicht enthalten. Der Endpunkt sollte, entsprechend den Ausführungen des G-BA sowie der Berücksichtigung in den Tragenden Gründen in den Verfahren zu Ruxolitinib, in den Zusammenfassungen Tabellen zu JAKARTA und JAKARTA2 jeweils (ergänzend) dargestellt werden. Da der G-BA in der Nutzenbewertung im Zusammenhang mit der Studie JAKARTA das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig einstuft (Tabelle 10, S. 56), ist das zutreffende Symbol für den statistisch signifikanten positiven Effekt in Tabelle 42 ↑↑; für die einarmige Studie JAKARTA2 entfällt diese Angabe.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tabelle 42 „Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie JAKARTA“ <table border="1" data-bbox="291 1201 1146 1339"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Fedratinib 400 mg N = 96</th> <th>Placebo N = 96</th> <th>Effekt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Morbidität</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Fedratinib 400 mg N = 96	Placebo N = 96	Effekt	Morbidität				
Endpunkt	Fedratinib 400 mg N = 96	Placebo N = 96	Effekt							
Morbidität										

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)																															
	<table border="1"> <tr> <td colspan="4" data-bbox="293 528 1144 603">Milzansprechen mittels MRT/CT (Verbesserung um $\geq 35\%$), ergänzend dargestellt</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 603 566 738">Verbesserung um $\geq 35\%$ zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline, n/N (%)</td> <td data-bbox="566 603 790 738">45/96 (46,9)</td> <td data-bbox="790 603 1014 738">1/96 (1,0)</td> <td data-bbox="1014 603 1144 738" rowspan="2">↑↑</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 738 566 786">RR [95%-KI]; p-Wert</td> <td colspan="2" data-bbox="566 738 1014 786">RR = 45,00 [6,33; 319,89]; p < 0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="293 858 1144 933"> <ul style="list-style-type: none"> • Tabelle 43 „Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie JAKARTA2“ </td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="293 933 790 1026">Endpunkt</td> <td colspan="2" data-bbox="790 933 1144 1026">Fedratinib 400 mg N = 97</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="293 1026 1144 1074">Morbidität</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="293 1074 1144 1149">Milzansprechen mittels MRT/CT (Verbesserung um $\geq 35\%$), ergänzend dargestellt</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="293 1149 790 1224">Verbesserung um $\geq 35\%$ zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline, n/N (%)</td> <td colspan="2" data-bbox="790 1149 1144 1224">20/97 (20,6)</td> </tr> </table>	Milzansprechen mittels MRT/CT (Verbesserung um $\geq 35\%$), ergänzend dargestellt				Verbesserung um $\geq 35\%$ zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline, n/N (%)	45/96 (46,9)	1/96 (1,0)	↑↑	RR [95%-KI]; p-Wert	RR = 45,00 [6,33; 319,89]; p < 0,0001		<ul style="list-style-type: none"> • Tabelle 43 „Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie JAKARTA2“ 				Endpunkt		Fedratinib 400 mg N = 97		Morbidität				Milzansprechen mittels MRT/CT (Verbesserung um $\geq 35\%$), ergänzend dargestellt				Verbesserung um $\geq 35\%$ zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline, n/N (%)		20/97 (20,6)		
Milzansprechen mittels MRT/CT (Verbesserung um $\geq 35\%$), ergänzend dargestellt																																	
Verbesserung um $\geq 35\%$ zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline, n/N (%)	45/96 (46,9)	1/96 (1,0)	↑↑																														
RR [95%-KI]; p-Wert	RR = 45,00 [6,33; 319,89]; p < 0,0001																																
<ul style="list-style-type: none"> • Tabelle 43 „Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie JAKARTA2“ 																																	
Endpunkt		Fedratinib 400 mg N = 97																															
Morbidität																																	
Milzansprechen mittels MRT/CT (Verbesserung um $\geq 35\%$), ergänzend dargestellt																																	
Verbesserung um $\geq 35\%$ zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline, n/N (%)		20/97 (20,6)																															
Tab. 42 und 43	II. Time-to-Event-Analysen als adäquate Methodik	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die jeweiligen Kommentierungen zu den spezifischen Aspekten verwiesen.																															

<p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA stellt in den Zusammenfassungs-Tabellen zu den Ergebnissen der Studie JAKARTA (Tab. 42) und JAKARTA2 (Tab. 43) zumeist und insbesondere für die Morbidität Responderanalysen dar.</p> <p><u>Position Bristol Myers Squibb</u></p> <p>Die Dossievorlage von Modul 4 enthält in den Instruktionen zur Ergebnisdarstellung für die Endpunkte folgende Anforderung (Abschnitt 4.3.1.3.1):</p> <p>„Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.“</p> <ul style="list-style-type: none"> • In der Studie JAKARTA unterscheidet sich die mediane Expositionsdauer zwischen den Behandlungsgruppen erheblich (Fedratinib: 62,1 Wochen, Placebo: 24,0 Wochen). Daher wurden im Nutzendossier Time-to-Event-Analysen vorgelegt. • In der einarmigen Studie JAKARTA2 unterscheiden sich die Beobachtungszeiten zwischen den einzelnen Patienten, insbesondere aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs (Clinical Hold, siehe S. 79) und aufgrund der Möglichkeit einer Dosiserhöhung von 400 mg einmal täglich in 100-mg-Schritten auf bis zu 600 mg. Die Expositionsdauer gegenüber Fedratinib (400 mg, ohne Dosiserhöhung) betrug je nach Patient zwischen 0,7 und 79,4 Wochen (siehe auch unten, S. 126). 	
---	--

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	<p>Daher stellen Time-to-Event-Analysen aus Sicht von Bristol Myers Squibb das adäquate Vorgehen für die Nutzenbewertung dar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: <i>(Siehe unten unter „Spezifische Aspekte zu JAKARTA“ und „Spezifische Aspekte zu JAKARTA2“)</i></p>	
S. 38/39	<p>III. Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF, Validität</p> <p>Anmerkung: Auf S. 38/39 der Nutzenbewertung führt der G-BA aus: <i>Der pU adressiert in Modul 4, dass die verwendete modifizierte Version (6 Items) im Nutzenbewertungsverfahren zu Ruxolitinib 2014 verwendet und durch den G-BA als valides Messinstrument für die Krankheitssymptomatik anerkannt wurde (G-BA, 2014 [13]). In diesem Fall sei angemerkt, dass im damaligen Verfahren die modifizierte Version 2.0 des MFSAF verwendet wurde, welche ursprünglich aus 7 Items besteht. Allerdings wurde das Item „Inaktivität“ nicht als Symptom gewertet, da die Inaktivität per se kein Symptom, sondern die Folge der eigentlichen Symptome darstellt. Somit umfasst der in den vorliegenden</i></p>	<p><u>Patientenpopulation 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:</u></p> <p><i>Milzansprechen mittels MRT/CT; Symptomansprechen mittels modifizierten MSAF</i></p> <p>In der Studie JAKARTA stellte das Milzansprechen den primären Endpunkt dar. Dieses war definiert als Anteil der Patienten mit einer Milzvolumenreduktion um $\geq 35\%$ gemessen mittels MRT oder CT am Ende von Zyklus 6. 4 Wochen später erfolgte eine erneute Messung mittels MRT/CT zur Bestätigung der Milzansprechrates $\geq 35\%$. Vonseiten der klinischen Experten wurde im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens darauf verwiesen, dass in der klinischen</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	<p><i>Zulassungsstudien verwendete modifizierte MFSAF die gleichen Items wie im damaligen Verfahren. Die Validierung der modifizierten Version erfolgte im damaligen Verfahren im Rahmen der der eigentlichen Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studie COMFORT-I. Im Rahmen der Dossierbewertung durch das IQWiG wurde die modifizierte Version 2.0 des MFSAF als ausreichend validiert bewertet und der Fragebogen als valides Instrument zur Erfassung der krankheitsspezifischen Symptome herangezogen [16]. Diese Unterlagen wurden für das vorliegende Dossier nicht eingereicht. Demgegenüber umfassen die vom pU eingereichten Publikationen [18,20] Studien zum vorliegenden Instrument mit einer anderen Itemanzahl.</i></p> <p><i>Vor dem Hintergrund, das für die vorliegende Nutzenbewertung keine geeigneten Validierungsstudien eingereicht wurden, wird der verwendete Fragebogen mit unklarer Validität bewertet.</i></p> <p><u>Position Bristol Myers Squibb</u></p> <p>In den Studien JAKARTA und JAKARTA2 wurde das Symptomansprechen mittels des modifizierten MFSAF erhoben. Das Symptomansprechen ist definiert als Reduktion (Verbesserung) des Wertes um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline. Die</p>	<p>Praxis das Milzansprechen vornehmlich durch Palpation ermittelt wird.</p> <p>Der zur Abfrage des Symptomansprechens verwendete modifizierte MFSAF (Mylofibrosis Symptom Assessment Form) umfasst sechs Items zu den krankheitsspezifischen Symptomen „Nachtschweiß“, „Juckreiz (Pruritus)“, „abdominale Beschwerden“, „Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite“, „Völlegefühl sowie Knochen- oder Muskelschmerzen“. Operationalisiert war der Endpunkt als eine Reduktion $\geq 50\%$ des Gesamtsymptomwertes (TSS). Der MFSAF wurde bereits im Nutzenbewertungsverfahren zu Ruxolitinib (Beschluss vom 6. November 2014) als valides Instrument zur Erhebung der Symptome im vorliegenden Anwendungsgebiet eingestuft.</p> <p>Eine lang anhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome und Verbesserung der Lebensqualität wird als patientenrelevant erachtet.</p> <p>Sowohl in den Analysen des Milzansprechens ohne erneuter Bestätigung nach 4 Wochen als auch unter Berücksichtigung einer erneuten Bestätigung nach 4 Wochen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Patienten im Fedratinib-Arm.</p>

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)
	<p>verwendete modifizierte Version umfasst die folgenden sechs Items:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nachtschweiß 2. Juckreiz (Pruritus) 3. Abdominale Beschwerden 4. Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite 5. Völlegefühl 6. Knochen- oder Muskelschmerzen <p>Der modifizierte MFSAF wird auf einer 11-Punkte-Skala (0 bis 10) bewertet, der Gesamtsymptomscore (TSS) ergibt sich aus der Summe der Werte für die einzelnen sechs Items und reicht somit von 0 bis 60, wobei hohe Werte eine große Symptomschwere anzeigen.</p> <p>Wie der G-BA in der Nutzenbewertung beschreibt, wurde in den Nutzenbewertungsverfahren zu Ruxolitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet ebenfalls ein modifizierter MFSAF verwendet, der dieselben sechs Items und zusätzlich das Item „Inaktivität“ enthielt, das jedoch für die Nutzenbewertung und die Berechnung des TSS nicht herangezogen wurde (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013, Gemeinsamer Bundesausschuss 2014). Somit wurde für JAKARTA und JAKARTA2 im Nutzendossier zu</p>	<p>Gleichzeitig lag ein statistisch signifikanter Vorteil für die mit Fedratinib behandelten Patienten im Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF sowohl in der Symptomansprechrate operationalisiert als $\geq 50\%$ Reduktion im TSS am Ende von Zyklus 6 als auch in den Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline vor. Die Responderanalysen zeigen diesen Vorteil unter Fedratinib sowohl in Bezug auf den Gesamtsymptomwert TSS als auch in allen Einzelkomponenten außer „Muskel-/Knochenschmerzen“.</p> <p>Der Vorteil im Milzansprechen verbunden mit einem Vorteil im Symptomansprechen wird als deutliche, klinisch relevante Verbesserung gewertet.</p> <p><u>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:</u> <i>Milzansprechen mittels MRT/CT; Symptomansprechen mittels modifizierten MSAF</i></p> <p>In der Studie JAKARTA-2 stellte das Milzansprechen den primären Endpunkt dar. Dieses war definiert als Anteil der Patienten mit einer Milzvolumenreduktion um $\geq 35\%$ gemessen mittels MRT oder CT.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	<p>Fedratinib das gleiche Instrument mit den gleichen Items dargestellt wie in der Nutzenbewertung zu Ruxolitinib. Das IQWiG hat in der Nutzenbewertung zu Ruxolitinib das Instrument als valides Instrument zur Erfassung der krankheitsspezifischen Symptome herangezogen (IQWiG 2014). Bristol Myers Squibb erachtet die Validität des Instruments auch ohne gesonderte Validierungsstudie als übertragbar, sodass für die Erhebung des Endpunktes Symptomansprechen in JAKARTA und JAKARTA2 von einer ausreichenden Validität auszugehen ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: -</p>	<p>Der zur Abfrage des Symptomansprechens verwendete modifizierte MFSAF (Mylofibrosis Symptom Assessment Form) umfasst sechs Items zu den krankheitsspezifischen Symptomen „Nachtschweiß“, „Juckreiz (Pruritus)“, „abdominale Beschwerden“, „Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite“, „Völlegefühl sowie Knochen- oder Muskelschmerzen“. Operationalisiert war der Endpunkt als eine Reduktion $\geq 50\%$ des Gesamtsymptomwertes (TSS).</p> <p>Eine lang anhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome und Verbesserung der Lebensqualität wird als patientenrelevant erachtet.</p> <p>Zu berücksichtigen ist der hohe Anteil an Patienten mit einer nicht-zulassungskonformen Dosierung.</p>
S. 32, Tab. 8	<p>IV. Bewertung der Endpunkte Milzgröße (Palpation) und Ansprechen gemäß modifizierten IWG-MRT-Kriterien</p> <p>Anmerkung: Im Kapitel 2.3 der Nutzenbewertung bewertet der G-BA die Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität. Dies umfasst die folgenden Endpunkte (Tabelle 8):</p>	<p>Siehe Kommentierung zu III</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Gesamtüberleben</i> • <i>Milzansprechen mittels MRT/CT</i> • <i>Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF</i> • <i>Symptomlast mittels MPN-SAF</i> • <i>Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS</i> • <i>Brief Fatigue Inventory</i> • <i>Allgemeiner Gesundheitszustand mittels PGIC</i> • <i>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen</i> • <i>Hospitalisierungen</i> • <i>EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen</i> • <i>Unerwünschte Ereignisse</i> <p><u>Position Bristol Myers Squibb</u></p> <p>Im Nutzendossier zu Fedratinib wurden zur Darstellung des Endpunkts „Milz- und Symptomansprechen“ außerdem die folgenden Analysen vorgelegt, die jedoch in der Nutzenbewertung des G-BA nicht bewertet wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ansprechrates in der Milzgröße, bestimmt mittels Palpation (Anteil der Patienten mit Reduktion der Milzgröße um 	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	<p>≥ 50 % zum Ende von Zyklus 3 und zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline; JAKARTA und JAKARTA2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ansprechen gemäß modifizierten Kriterien der IWG-MRT (International Working Group Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment; JAKARTA) <p>Aus Sicht von Bristol Myers Squibb ergänzen die Ergebnisse dieser Endpunkte die Aussagen für den zentralen Morbiditätsendpunkt Milz- und Symptomansprechen und tragen dazu bei, den Zusatznutzen von Fedratinib in Bezug auf eine lang anhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome aufzuzeigen.</p> <p>Milzgröße (Palpation): Wenngleich die Bestimmung der Milzgröße mittels Palpation (Ertasten) weniger präzise ist als die Messung des Milzvolumens mittels MRT/CT, so unterstützen die Ergebnisse die entsprechenden Vorteile von Fedratinib beim Milzansprechen, beurteilt mittels MRT/CT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In der Studie JAKARTA zeigte sich mit Fedratinib zum Ende von Zyklus 6 bei 46,9 % der Patienten ein Ansprechen in der Milzgröße gemäß Palpation, definiert als Reduktion der 	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	<p>Milzgröße um ≥ 50 % gegenüber Baseline, in der Kontrollgruppe waren es 3,1 % der Patienten. Damit liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Fedratinib vor, das RR beträgt 15,00 (95%-KI: [4,83; 46,62]). Die Milzansprechrates mittels MRT/CT zum Ende von Zyklus 6 (Verringerung des Milzvolumens um ≥ 35 % gegenüber Baseline) betrug mit Fedratinib 46,9 % und in der Kontrollgruppe 1,0 %, das RR beträgt 45,00 (95%-KI: [6,33; 319,89]) und zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von erheblichem Ausmaß zugunsten von Fedratinib auf.</p> <ul style="list-style-type: none"> • In der Studie JAKARTA2 zeigte sich zum Ende von Zyklus 6 bei 23,7 % der Patienten ein Ansprechen in der Milzgröße gemäß Palpation, definiert als Reduktion der Milzgröße um ≥ 50 % gegenüber Baseline. Die Milzansprechrates mittels MRT/CT zum Ende von Zyklus 6 (Verringerung des Milzvolumens um ≥ 35 % gegenüber Baseline) betrug mit Fedratinib 20,6 %. <p>Ansprechen gemäß modifizierten IWG-MRT-Kriterien: Das Ansprechen anhand der modifizierten IWG-MRT-Kriterien</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	<p>(Cervantes et al. 2009) berücksichtigt die Splenomegalie sowie relevante hämatologische Parameter und stellt somit eine relevante Ergänzung zur Beurteilung des Milz- und Symptomansprechens dar.</p> <ul style="list-style-type: none"> • In der Studie JAKARTA erreichten zum Ende von Zyklus 6 mit Fedratinib 46,9 % der Patienten mindestens eine klinische Verbesserung gegenüber Baseline, in der Kontrollgruppe waren es 2,1 %. Auch hier zeigt sich ein erheblicher Vorteil zugunsten von Fedratinib mit einem RR von 22,50 (95%-KI: [5,62; 90,14]). Dies unterstützt den statistisch signifikanten Vorteil von Fedratinib beim Milz- und Symptomansprechen. • In der Studie JAKARTA2 wurde dieser Endpunkt nicht erhoben. <p>Vorgeschlagene Änderung: -</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
S. 11, Tab. 1, Fußnote 4	<p>V. Clinical Hold</p> <p>Anmerkung:</p> <p>In der Nutzenbewertung beschreibt der G-BA in Fußnote 4 von Tabelle 1 (Seite 11) den Clinical Hold im klinischen Entwicklungsprogramm zu Fedratinib:</p> <p><i>Beide Studien wurden vorzeitig abgebrochen. Nach dem Auftreten von Ereignissen von Wernicke-Enzephalopathien im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms von Fedratinib, verhängte die FDA am 15.11.2013 ein Moratorium („Clinical Hold“) für Fedratinib. In Konsequenz wurden alle klinischen Entwicklungsprogramme am 18.11.2013 vom pU beendet. Gemäß Protokollamendment 4 beendeten alle Personen daraufhin dauerhaft die Fedratinib-Behandlung. Alle zuvor mit Fedratinib behandelten Personen erhielten weltweit die Möglichkeit, für mindestens 90 Tage eine Thiamin-Supplementierung zu erhalten und wurden nach Beginn der Thiamin-Supplementierung für 90 ± 3 Tage auf ihre Sicherheit hin beobachtet. Dieser Zeitraum wurde als "Thiamin-Supplementierungsphase" bezeichnet. Nach Bereitstellung zusätzlicher Sicherheits-Analysen von Seiten des pU wurde der „Clinical Hold“ am 18.08.2017 von der FDA aufgehoben.</i></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	<p><u>Position Bristol Myers Squibb</u></p> <p>Der Clinical Hold wurde am 15. November 2013 von der FDA verhängt, weil in mehreren klinischen Studien mit Fedratinib bei insgesamt 670 Studienteilnehmern acht Verdachtsfälle der Wernicke-Enzephalopathie aufgetreten waren, einer neurologischen Erkrankung, die sich in Störungen der Bewegungskoordination (Ataxie), Doppeltsehen (Diplopie) und Verwirrtheit äußert und auf einen Mangel an Thiamin (Vitamin B1) zurückzuführen ist (Harrison et al. 2017b). Der damalige Sponsor Sanofi beendete daraufhin das Entwicklungsprogramm von Fedratinib. Alle Patienten beendeten dauerhaft ihre Behandlung mit Fedratinib und erhielten die Möglichkeit einer Thiamin-Supplementierung für mindestens 90 Tage und wurden bezüglich der Sicherheit für 90 ± 3 Tage nachbeobachtet; Patienten mit neuropsychiatrischen oder kardialen Symptomen, die konsistent mit einem Thiaminmangel sind, wurden mit Thiamin in therapeutischer Dosierung behandelt.</p> <p>Der Clinical Hold führte zum vorzeitigen Abbruch der für die Nutzenbewertung relevanten Studien JAKARTA und JAKARTA2, weshalb die Rücklaufquoten für patientenberichtete Endpunkte limitiert sind und keine Daten zum Gesamtüberleben vorliegen.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	<p>Insgesamt wurde von allen Verdachtsfällen für Wernicke-Enzephalopathie ein Fall klinisch als sicher bestätigt. Dieser Fall betraf einen Patienten in der Studie JAKARTA, der mit Fedratinib in der nicht fachinformationskonformen Dosierung von 500 mg einmal täglich behandelt worden war. Alle Verdachtsfälle für Wernicke-Enzephalopathie wiesen prädisponierende Faktoren wie Mangelernährung, gastrointestinale Nebenwirkungen und andere Risikofaktoren auf, die zu Thiaminmangel führen können (Harrison et al. 2017b, Mullally et al. 2020). Nach Bereitstellung zusätzlicher Sicherheits-Analysen wurde der Clinical Hold am 18. August 2017 von der FDA aufgehoben.</p> <p>Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden keine schwerwiegenden Sicherheitsbedenken identifiziert (European Medicines Agency 2021). Um das Risiko einer Wernicke-Enzephalopathie zu minimieren, wird in der Fachinformation eine Überwachung des Thiamin-Spiegels und bei Bedarf eine Thiamin-Supplementierung empfohlen (Bristol Myers Squibb 2021a).</p> <p>Es wird darauf hingewiesen, dass Bristol Myers Squibb vor und während des Clinical Hold nicht der für Fedratinib verantwortliche pharmazeutische Unternehmer (pU) war.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	<p>Fedratinib wurde ursprünglich von TargeGen entwickelt. 2010 übernahm Sanofi TargeGen und führte die klinische Entwicklung von Fedratinib weiter. Sanofi beendete das klinische Entwicklungsprogramm 2013 aufgrund des Clinical Hold. 2016 kaufte Impact Biomedicines die Rechte für Fedratinib. Nach Aufhebung des Clinical Hold (2017) erwarb Celgene Impact Biomedicines im Februar 2018, führte die Analysen der Studien JAKARTA und JAKARTA2 erneut durch und beantragte auf dieser Basis die Zulassung für Fedratinib. Die Europäische Kommission erteilte am 8. Februar 2021 die Zulassung für Fedratinib in der Europäischen Union. Anfang Juli 2021 wurde die Celgene GmbH auf die Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA verschmolzen; die Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA tritt per Rechtsnachfolge in alle Rechte und Pflichten der Celgene GmbH ein und übernimmt daher das weitere Nutzenbewertungsverfahren für Fedratinib (Handelsname Inrebic®).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Tabelle 1, Fußnote 4: In Konsequenz wurden alle klinischen Entwicklungsprogramme am 18.11.2013 vom damaligen pU beendet.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
S. 17 und S. 28	<p>VI. Protokolländerungen</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA merkt in der Nutzenbewertung zu Protokolländerungen an:</p> <ul style="list-style-type: none"> • JAKARTA (Seite 17): <i>Insgesamt gibt es 4 Versionen des Studienprotokolls (Originalversion vom 13.05.2011) der Studie JAKARTA. Amendment 1 vom 26.07.2011 wurde vor Studienbeginn (22.12.2011) erstellt. Alle Studienteilnehmenden wurden vor den Protokolländerungen 3 (20.11.2012) und 4 (27.11.2013) rekrutiert. Vom pU wurden keine zusammenfassenden Angaben zu den jeweiligen Protokolländerungen eingereicht.</i> • JAKARTA2 (Seite 28): <i>Insgesamt gibt es 4 Versionen des Studienprotokolls (Originalversion vom 20.10.2011) der Studie JAKARTA 2. Amendment 1 (23.02.2012) und Amendment 2 (29.02.2012) wurden vor Studienbeginn (30.04.2012) erstellt.</i> 	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	<p><u>Position Bristol Myers Squibb</u></p> <p>Die Dokumentation der Änderungen von einer Version der Studienprotokolle zur nächsten ist nicht vorhanden. Dem G-BA liegen alle Versionen der Studienprotokolle vor, in denen alle Änderungen nachzuvollziehen sind.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: -</p>	
S. 45	<p>II. Endpunkt Hospitalisierung</p> <p>Anmerkung: Der G-BA führt auf S. 45 der Nutzenbewertung aus: <i>Der Endpunkt „Hospitalisierung“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund limitierter Angaben hinsichtlich Endpunktoptimalisierung und der darauf basierenden unklaren Validität ergänzend berücksichtigt. Dieser wurde in beiden Studien erfasst.</i></p> <p><u>Position Bristol Myers Squibb</u></p> <p>Der G-BA führt in der Nutzenbewertung aus, dass für den Endpunkt Hospitalisierung nur limitierte Angaben vorliegen. Das</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	<p>Ereignis Hospitalisierung ist vollständig in den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen enthalten, der im Dossier dargestellt ist (JAKARTA: Abschnitt 4.3.1.3.4: Endpunkt Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse – RCT; JAKARTA2: Abschnitt 4.3.2.3.3.5: Endpunkt Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: -</p>	
S. 96, S. 98	<p>III. Transfusionsabhängigkeit</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Auf S. 96 der Nutzenbewertung merkt der G-BA zur Studie JAKARTA an:</p> <p><i>Auch Auswertungen zur Transfusionsabhängigkeit in der relevanten Patientenpopulation liegen nicht vor.</i></p> <p>Auf S. 98 der Nutzenbewertung merkt der G-BA zur Studie JAKARTA2 an:</p> <p><i>In der Studie JAKARTA 2 aufgetretene UE von besonderem Interesse (insgesamt, schwerwiegend sowie schwer), sind in</i></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	<p><i>Tabelle 41 aufgeführt. Nach Angaben des pU im Nutzendossier, Modul 4, sind die UE von besonderem Interesse „Schwangerschaft“ und „Transfusionsabhängigkeit“ bei keiner Person aufgetreten. Allerdings bestehen hier Inkonsistenzen zu den Angaben in den Studienunterlagen, wonach 23 von 83 Personen (27,7 %), die zu Baseline transfusionsunabhängig waren, im Laufe der Studie eine Transfusionsabhängigkeit entwickelten. Die divergierenden Angaben lassen sich nicht abschließend beurteilen.</i></p> <p><u>Position Bristol Myers Squibb</u></p> <p>Die Transfusionsabhängigkeit wurde in beiden Studien wie folgt berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Als Baseline-Charakteristikum „Erythrozyten-Transfusionsabhängigkeit (ja, nein)“ nach Gale et al. 2011 • Erfassung der Transfusionsabhängigkeit während der Behandlung mit der Studienmedikation (im Zusammenhang mit Anämie von Grad 3/4; Gale et al. 2011) • Als MedDRA-PT „abhängig von Transfusion eines Blutproduktes“ im Rahmen der TEAE nach der Dokumentation des Prüfarztes 	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	<p>JAKARTA: In der Studie JAKARTA waren zu Baseline die meisten Patienten nicht von Erythrozyten-Transfusionen abhängig: 88 von 96 Patienten (91,7 %) im Fedratinib-Arm und 90 von 96 Patienten (93,8 %) im Placebo-Arm. Im Verlauf der Behandlung stellte sich bei 25,0 % (22/88) der zu Baseline transfusionsunabhängigen Patienten im Fedratinib-Arm und bei 12,2 % (11/90) der zu Baseline transfusionsunabhängigen Patienten im Placebo-Arm eine Transfusionsabhängigkeit ein. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die mediane Behandlungsdauer im Fedratinib-Arm etwa um Faktor 2,5 länger war als im Placebo-Arm (62,1 Wochen gegenüber 24,0 Wochen). Im Rahmen der Zulassung beurteilte die EMA die Transfusionsabhängigkeit nicht als kritisch; aufgrund der geringen Zahl transfusionsabhängiger Patienten zu Baseline können gemäß EMA keine Schlussfolgerungen gezogen werden (European Medicines Agency 2021).</p> <p>Eine Transfusionsabhängigkeit von Grad 3 oder 4 (MedDRA-PT „abhängig von Transfusion eines Blutproduktes“) wurde in JAKARTA bis zum Ende von Behandlungszyklus 6 bei einem Patienten im Fedratinib-Arm (1,0 %) und keinem Patienten im Placebo-Arm verzeichnet. Die Häufigkeit liegt unter des Schwellenwerts für die Darstellung im Nutzendossier und ist daher nicht bewertungsrelevant.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	<p>JAKARTA2: Die MF-Patienten, die in der Studie JAKARTA2 mit Fedratinib behandelt wurden, hatten vor Einschluss in die Studie eine Behandlung mit Ruxolitinib erhalten. Vor dieser Ruxolitinib-Vorthherapie betrug der Anteil Patienten mit Transfusionsabhängigkeit bezüglich Erythrozyten 14,4 % (14 von 97 Patienten). Während der Behandlung mit Ruxolitinib stieg der Anteil der Patienten mit Transfusionsabhängigkeit auf 33,0 % an (32 von 97 Patienten). Zu Beginn der Studie JAKARTA2 lag der Anteil Patienten mit Transfusionsabhängigkeit wiederum bei 14,4 % (14 von 97 Patienten). Im Verlauf der Studie entwickelten 23 von 83 Personen (27,7 %), die zu Baseline transfusionsunabhängig waren, eine Transfusionsabhängigkeit. Die Aussage im Dossier, dass das UESI „Transfusionsabhängigkeit“ in JAKARTA2 bei keinem Patienten auftrat, ist nicht korrekt.</p> <p>Eine Transfusionsabhängigkeit von Grad 3 oder 4 (MedDRA-PT „abhängig von Transfusion eines Blutproduktes“) trat in JAKARTA2 mit Fedratinib bei zwei Patienten (2,1 %) auf. Die Häufigkeit liegt unter des Schwellenwerts für die Darstellung im Nutzendossier und ist daher nicht bewertungsrelevant.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	Vorgeschlagene Änderung: -	
S. 96 / S. 98	<p>III. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA merkt in der Nutzenbewertung zu den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (UESI) in der Studie JAKARTA (S. 96) und JAKARTA2 (S. 98) an:</p> <p><i>Für folgende, mit Protokollamendment 4 zusätzlich definierte, UE von besonderem Interesse konnten keine Auswertungen identifiziert werden:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Enzephalopathie jeden Grades</i> • <i>Verwirrtheit</i> • <i>Veränderung des mentalen Zustands</i> • <i>Delirium</i> • <i>Konvulsionen</i> • <i>kognitive Beeinträchtigung</i> 	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Gedächtnisverlust/-beeinträchtigung</i> • <i>Amnesie</i> • <i>Halluzinationen</i> • <i>Neuropathie (einschließlich Sensorik und Motorik)</i> • <i>Ataxie</i> • <i>Nystagmus</i> • <i>Anzeichen oder Symptome jeglichen Grades des Verdachts eines Thiaminmangels</i> <p><u>Position Bristol Myers Squibb</u></p> <p>Die oben genannten Terme wurden mit Protokollamendment 4 aufgrund des Clinical Hold (siehe oben, S. 79) im Zusammenhang mit Verdachtsfällen der Wernicke-Enzephalopathie definiert.</p> <p>Die genannten Terme sind Konzepte, die auf geeigneten Gruppierungen miteinander verwandter MedDRA-PTs in High Level Terms (HLT) und High Level Group Terms (HGLT) beruhen. Die MedDRA-PTs, die den genannten Termen zugrunde liegen, sind in den Analysen im Dossier vollständig erfasst; im Dossier wurden alle für die Nutzenbewertung geforderten Analysen der UE nach MedDRA-SOC und -PT vorgelegt. Die genannten Terme gehen außerdem alle in das UESI „Potentielle Wernicke-</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	<p>Enzephalopathie“ (alle Anzeichen und Symptome, die einen Verdacht auf Wernicke-Enzephalopathie oder Thiamin-Defizienz begründen können) ein, das für beide Studien im klinischen Studienbericht und im Dossier dargestellt ist. Somit liegen alle für die Nutzenbewertung relevanten Auswertungen vor.</p> <ul style="list-style-type: none"> • In der Studie JAKARTA trat das UESI „Potentielle Wernicke-Enzephalopathie“ bei zehn von 96 Patienten (10,4 %) im Fedratinib-Arm und vier von 95 Patienten (4,2 %) im Placebo-Arm auf, die Hazard-Ratio für die Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses beträgt 2,39 (95%-KI: [0,75; 7,63]) und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf. • In der Studie JAKARTA2 trat das UESI „Potentielle Wernicke-Enzephalopathie“ bei 13 von 97 Patienten (13,4 %) auf. <p>Über beide Studien hinweg bestätigte sich bei keinem der fachinformationskonform mit Fedratinib behandelten Patienten eine Wernicke-Enzephalopathie. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden keine schwerwiegenden Sicherheitsbedenken identifiziert (European Medicines Agency 2021). Um das Risiko einer Wernicke-Enzephalopathie zu minimieren, wird in der Fachinformation eine Überwachung des</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	<p>Thiamin-Spiegels und bei Bedarf eine Thiamin-Supplementierung empfohlen (Bristol Myers Squibb 2021a).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: -</p>	
<p>Tab. 26 und 42 sowie S. 110</p>	<p>B. Spezifische Aspekte zu JAKARTA I. Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF (JAKARTA)</p> <p>Anmerkung: In den Ergebnis- und Zusammenfassungen-Tabellen in der Nutzenbewertung zeigt der G-BA jeweils eine Responderanalyse zum Endpunkt Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF (Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion im TSS zum Ende von Zyklus 6), die dem jeweiligen klinischen Studienbericht entnommen wurde. Für die Studie JAKARTA betrifft dies Ergebnistabelle 26 (S. 79) und Tabelle 42 „Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie JAKARTA“ (S. 116).</p> <p>Zum Verzerrungspotential des Endpunktes „Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF“ in JAKARTA führt der G-BA auf S. 110 in der Nutzenbewertung aus:</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	<p><i>Zu berücksichtigen ist das hohe Verzerrungspotential für den Endpunkt, da u. a. bei Personen, die die die Behandlung vorzeitig abbrechen, die Nachbeobachtung bzw. Erfassung des Symptomansprechens mittels MFSAF nicht mehr erfolgte. Zudem war eine teilweise Entblindung für Personen im Fedratinib- und im Placebo-Arm aufgrund von Krankheitsprogression und damit der Therapie-abbruch für Fedratinib-behandelte Personen und ein Crossover und damit eine Re-Randomisierung der zuvor mit Placebo-behandelten Personen möglich. Auch ist unklar, wie die Erfassung der Symptomatik für Personen erfolgte, die von Placebo in einen der Fedratinib-Arme re-randomisiert wurden.</i></p> <p><u>Position Bristol Myers Squibb</u></p> <p>In der Studie JAKARTA unterscheidet sich die mediane Expositionsdauer zwischen den Behandlungsgruppen erheblich (Fedratinib: 62,1 Wochen, Placebo: 24,0 Wochen). Somit stellt die im Nutzendossier vorgelegte Ereigniszeitanalyse (Time-to-Event-Analyse) die adäquate Analyse für die Nutzenbewertung dar (siehe oben, S. 69). Die Ergebnisse sind in Modul 4 in Tab. 4-26 dargestellt; die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 4-8 bis 4-14. Patienten, die verstarben, die Studie beendeten oder keine Verbesserung um 50 % erreichten, wurden zum Zeitpunkt</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	<p>der letzten Visite zensiert. Dies gilt auch für Lost-to-Follow-up-Patienten, somit ist ein vorzeitiger Behandlungsabbruch adäquat in der Analyse berücksichtigt und führt nicht zu einem hohen Verzerrungspotential.</p> <p>Die mediane Zeit bis zum Ansprechen im TSS des modifizierten MFSAF betrug mit Fedratinib im Median 11,9 Wochen (95%-KI: [8,0; 20,0]) und wurde in der Kontrollgruppe nicht erreicht. Dies bedeutet einen statistisch signifikanten Vorteil von erheblichem Ausmaß zugunsten von Fedratinib mit einer HR von 2,76 (95%-KI: [1,68; 4,54]). Auch bei den meisten Einzelkomponenten des modifizierten MFSAF zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Fedratinib. Bemerkenswert ist insbesondere, dass sich die klinisch relevante Verbesserung beim Symptom Nachtschweiß mit Fedratinib im Median bereits nach 4,1 Wochen einstellte, also etwa nach einem Behandlungszyklus (HR = 2,23; 95%-KI: [1,43; 3,47]).</p> <p>Das Ergebnis für den TSS ist in der folgenden Tabelle dargestellt, die dazugehörige Kaplan-Meier-Kurve in der folgenden Abbildung.</p>	

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)																																																																																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">Fedratinib 400 mg</th> <th colspan="4">Placebo</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>Pat. mit Event n (%)</th> <th>Pat. mit Zens. n (%)</th> <th>Zeit bis zum Event^a Median [95%-KI]</th> <th>N</th> <th>Pat. mit Event n (%)</th> <th>Pat. mit Zens. n (%)</th> <th>Zeit bis zum Event^a Median [95%-KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8">TSS, Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Analyse nach ITT-Prinzip</td> </tr> <tr> <td>91</td> <td>56 (61,5)</td> <td>35 (38,5)</td> <td>11,9 [8,0; 20,0]</td> <td>85</td> <td>22 (25,9)</td> <td>63 (74,1)</td> <td>n.b.</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Fedratinib 400 mg vs. Placebo HR^b [95%-KI] = 2,760 [1,678; 4,538]; p = 0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="8">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).</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Patienten mit Baseline-Wert 0 wurden zum Tag 1 zensiert. Patienten, die verstarben, die Studie beendeten oder keine Verbesserung um 50 % erreichten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert.</td> </tr> <tr> <td colspan="8">a: Geschätzt mittels der Kaplan-Meier-Methode (unstratifiziert), Angabe in Wochen</td> </tr> <tr> <td colspan="8">b: Cox-Regressionsmodell mit Behandlungsarm und Baseline-Wert als Kovariaten</td> </tr> <tr> <td colspan="8">HR = Hazard-Ratio; ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; MFSAF = Myelofibrosis Symptom Assessment Form; n.b = nicht berechenbar; TSS = Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score).</td> </tr> </tbody> </table>		Fedratinib 400 mg				Placebo				N	Pat. mit Event n (%)	Pat. mit Zens. n (%)	Zeit bis zum Event ^a Median [95%-KI]	N	Pat. mit Event n (%)	Pat. mit Zens. n (%)	Zeit bis zum Event ^a Median [95%-KI]	TSS, Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline								Analyse nach ITT-Prinzip								91	56 (61,5)	35 (38,5)	11,9 [8,0; 20,0]	85	22 (25,9)	63 (74,1)	n.b.	Fedratinib 400 mg vs. Placebo HR ^b [95%-KI] = 2,760 [1,678; 4,538]; p = 0,0001								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).								Patienten mit Baseline-Wert 0 wurden zum Tag 1 zensiert. Patienten, die verstarben, die Studie beendeten oder keine Verbesserung um 50 % erreichten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert.								a: Geschätzt mittels der Kaplan-Meier-Methode (unstratifiziert), Angabe in Wochen								b: Cox-Regressionsmodell mit Behandlungsarm und Baseline-Wert als Kovariaten								HR = Hazard-Ratio; ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; MFSAF = Myelofibrosis Symptom Assessment Form; n.b = nicht berechenbar; TSS = Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score).								
Fedratinib 400 mg				Placebo																																																																																						
N	Pat. mit Event n (%)	Pat. mit Zens. n (%)	Zeit bis zum Event ^a Median [95%-KI]	N	Pat. mit Event n (%)	Pat. mit Zens. n (%)	Zeit bis zum Event ^a Median [95%-KI]																																																																																			
TSS, Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline																																																																																										
Analyse nach ITT-Prinzip																																																																																										
91	56 (61,5)	35 (38,5)	11,9 [8,0; 20,0]	85	22 (25,9)	63 (74,1)	n.b.																																																																																			
Fedratinib 400 mg vs. Placebo HR ^b [95%-KI] = 2,760 [1,678; 4,538]; p = 0,0001																																																																																										
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).																																																																																										
Patienten mit Baseline-Wert 0 wurden zum Tag 1 zensiert. Patienten, die verstarben, die Studie beendeten oder keine Verbesserung um 50 % erreichten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert.																																																																																										
a: Geschätzt mittels der Kaplan-Meier-Methode (unstratifiziert), Angabe in Wochen																																																																																										
b: Cox-Regressionsmodell mit Behandlungsarm und Baseline-Wert als Kovariaten																																																																																										
HR = Hazard-Ratio; ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; MFSAF = Myelofibrosis Symptom Assessment Form; n.b = nicht berechenbar; TSS = Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score).																																																																																										

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)														
	<p style="text-align: center;">Number at Risk (Events)</p> <table style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td>85</td> <td>66</td> <td>51</td> <td>46</td> <td>41</td> <td>6</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>91</td> <td>61</td> <td>42</td> <td>37</td> <td>32</td> <td>6</td> <td>0</td> </tr> </table> <p>Die Analyse erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die Patienten wurden entsprechend ihrer Gruppenzuteilung bei der Randomisierung ausgewertet; Patienten mit Crossover aus dem Placebo-Arm in den Fedratinib-Arm wurden auch nach dem Crossover als Patienten der Placebo-Gruppe ausgewertet. Dies stellt eine höchst konservative Auswertung dar, da die betreffenden Patienten nach dem Cross-over die Chance auf ein Ansprechen</p>	85	66	51	46	41	6	0	91	61	42	37	32	6	0	
85	66	51	46	41	6	0										
91	61	42	37	32	6	0										

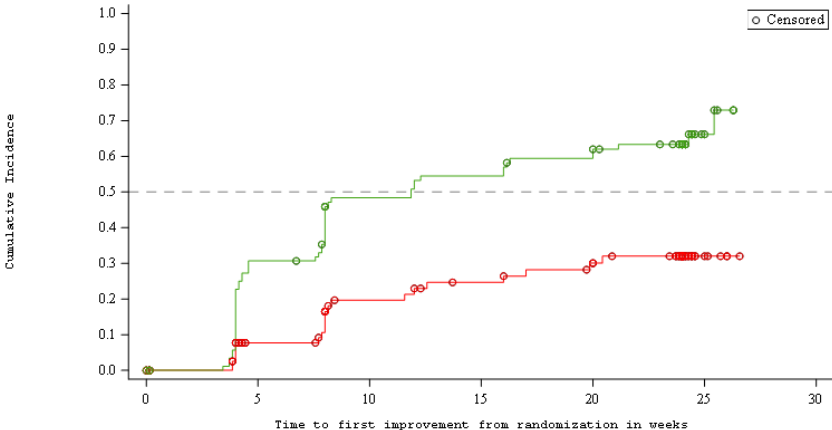
Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	<p>mit der aktiven Therapie Fedratinib hatten, aber in der Auswertung weiterhin der Placebo-Gruppe zugerechnet werden. Entsprechend wird in der Analyse nach ITT-Prinzip, die im Nutzendossier vorgelegt wurde, der Therapieeffekt von Fedratinib im Vergleich zur Kontrollgruppe tendenziell unterschätzt.</p> <p>Der G-BA bewertet das Verzerrungspotential auf Endpunktebene für den Endpunkt „Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF“ als hoch und begründet dies im Wesentlichen mit dem Crossover (teilweise fehlende Verblindung, Mangel an Angaben zum Studienprozedere nach Crossover; vgl. hierzu S. 103) sowie einer fehlenden Nachbeobachtung des Symptomansprechens nach vorzeitigem Behandlungsabbruch. Im Folgenden wird eine zusätzliche Analyse vorgelegt, in der die Patienten mit Crossover zum Zeitpunkt des Crossovers zensiert wurden. In dieser zusätzlichen Analyse entfallen alle potentiellen Verzerrungsaspekte aufgrund des Crossovers. Ein vorzeitiger Behandlungsabbruch ist (wie auch in der oben dargestellten Analyse nach ITT-Prinzip) adäquat berücksichtigt und führt nicht zu einem hohen Verzerrungspotential, denn Lost-to-Follow-up-Patienten wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert, ebenso wie Patienten, die verstarben, die Studie beendeten oder</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	<p>keine Verbesserung um 50 % erreichten. Zusammengefasst sind also sämtliche vom G-BA aufgeführten potentiellen Verzerrungsaspekte in der Analyse mit Zensierung zum Zeitpunkt des Crossovers nicht relevant, sodass das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig zu bewerten ist.</p> <p>Auch in der zusätzlichen Analyse mit Zensierung zum Zeitpunkt des Crossovers betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen im TSS des modifizierten MFSAF mit Fedratinib im Median 11,9 Wochen (95%-KI: [8,0; 20,0]) und wurde in der Kontrollgruppe nicht erreicht. Gegenüber der Analyse nach ITT-Prinzip verringerte sich die Zahl der Patienten mit Ereignis in der Kontrollgruppe um 1. Im Vergleich der beiden Behandlungsgruppen ergab sich eine HR von 2,839 (95%-KI: [1,712; 4,707]; p = 0,0001). Damit liefert die zusätzliche Analyse für die HR einen leicht höheren Wert zugunsten von Fedratinib als die konservative Analyse nach ITT-Prinzip, die im Nutzendossier vorgelegt wurde. Der bedeutsame, erhebliche Vorteil zugunsten von Fedratinib bestätigt sich in der zusätzlichen Analyse. Im Vergleich der beiden Analysen lässt sich schlussfolgern, dass der Effekt zugunsten von Fedratinib so ausgeprägt ist, dass er nicht durch potentielle Verzerrungsaspekte in der Analyse nach ITT-Prinzip zu erklären ist.</p>	

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)																																
	<p>Das Ergebnis für den TSS ist in der folgenden Tabelle dargestellt, die dazugehörige Kaplan-Meier-Kurve in der folgenden Abbildung.</p> <table border="1" data-bbox="291 646 1142 869"> <thead> <tr> <th colspan="4">Fedratinib 400 mg</th> <th colspan="4">Placebo</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>Pat. mit Event n (%)</th> <th>Pat. mit Zens. n (%)</th> <th>Zeit bis zum Event^a Median [95%-KI]</th> <th>N</th> <th>Pat. mit Event n (%)</th> <th>Pat. mit Zens. n (%)</th> <th>Zeit bis zum Event^a Median [95%-KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8"> TSS, Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline Zusätzliche Analyse: Zensierung bei Crossover </td> </tr> <tr> <td>91</td> <td>56 (61,5)</td> <td>35 (38,5)</td> <td>11,9 [8,0; 20,0]</td> <td>85</td> <td>21 (24,7)</td> <td>64 (75,3)</td> <td>n.b.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Fedratinib 400 mg vs. Placebo HR^b [95%-KI] = 2,839 [1,712; 4,707]; p = 0,0001</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population anhand der für die Auswertung des modifizierten MFSAF geeigneten Population (Modified MFSAF HRQoL-evaluable Population), definiert als alle Patienten der ITT-Population, für die ein Baseline-Wert vorlag (mindestens 5 der 7 Tageswerte in einer Woche).</p> <p>Patienten im Placebo-Arm mit Crossover wurden zum Zeitpunkt des Crossovers zensiert. Patienten mit Baseline-Wert 0 wurden zum Tag 1 zensiert. Patienten, die verstarben, die Studie beendeten oder keine Verbesserung um 50 % erreichten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert.</p> <p>a: Geschätzt mittels der Kaplan-Meier-Methode (unstratifiziert), Angabe in Wochen b: Cox-Regressionsmodell mit Behandlungsarm und Baseline-Wert als Kovariaten</p>	Fedratinib 400 mg				Placebo				N	Pat. mit Event n (%)	Pat. mit Zens. n (%)	Zeit bis zum Event ^a Median [95%-KI]	N	Pat. mit Event n (%)	Pat. mit Zens. n (%)	Zeit bis zum Event ^a Median [95%-KI]	TSS, Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline Zusätzliche Analyse: Zensierung bei Crossover								91	56 (61,5)	35 (38,5)	11,9 [8,0; 20,0]	85	21 (24,7)	64 (75,3)	n.b.	
Fedratinib 400 mg				Placebo																														
N	Pat. mit Event n (%)	Pat. mit Zens. n (%)	Zeit bis zum Event ^a Median [95%-KI]	N	Pat. mit Event n (%)	Pat. mit Zens. n (%)	Zeit bis zum Event ^a Median [95%-KI]																											
TSS, Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline Zusätzliche Analyse: Zensierung bei Crossover																																		
91	56 (61,5)	35 (38,5)	11,9 [8,0; 20,0]	85	21 (24,7)	64 (75,3)	n.b.																											

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																											
<p>HR = Hazard-Ratio; ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; MFSAF = Myelofibrosis Symptom Assessment Form; n.b = nicht berechenbar; TSS = Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score).</p>  <table border="1" data-bbox="302 1061 1131 1125"> <thead> <tr> <th></th> <th>Number at Risk (Events)</th> <th>0</th> <th>5</th> <th>10</th> <th>15</th> <th>20</th> <th>25</th> <th>30</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo</td> <td>85</td> <td>65</td> <td>49</td> <td>43</td> <td>38</td> <td>6</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Fedratinib 400 mg</td> <td>91</td> <td>61</td> <td>42</td> <td>37</td> <td>32</td> <td>6</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>In der zusätzlichen Analyse mit Zensierung bei Crossover ergab sich für jedes der sechs Symptome, die mit dem modifizierten MFSAF erfasst werden, ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Fedratinib; dies untermauert die therapeutisch bedeutsame Verbesserung der Symptomatik mit Fedratinib.</p>			Number at Risk (Events)	0	5	10	15	20	25	30	Placebo	85	65	49	43	38	6	0	0	Fedratinib 400 mg	91	61	42	37	32	6	0	0	<p><i>Milzansprechen mittels MRT/CT; Symptomansprechen mittels modifizierten MSAF</i></p> <p>In der Studie JAKARTA stellte das Milzansprechen den primären Endpunkt dar. Dieses war definiert als Anteil der Patienten mit einer Milzvolumenreduktion um $\geq 35\%$ gemessen mittels MRT oder CT am Ende von Zyklus 6. 4 Wochen später erfolgte eine erneute Messung mittels MRT/CT zur Bestätigung der Milzansprechrate $\geq 35\%$. Vonseiten der klinischen Experten wurde im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens darauf verwiesen, dass in der klinischen Praxis das Milzansprechen vornehmlich durch Palpation ermittelt wird.</p> <p>Der zur Abfrage des Symptomansprechens verwendete modifizierte MFSAF (Myelofibrosis Symptom Assessment Form) umfasst sechs Items zu den krankheitsspezifischen Symptomen „Nachtschweiß“, „Juckreiz (Pruritus)“, „abdominale Beschwerden“, „Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite“, „Völlegefühl sowie Knochen- oder Muskelschmerzen“. Operationalisiert war der Endpunkt als eine Reduktion $\geq 50\%$ des Gesamtsymptomwertes (TSS). Der MFSAF wurde bereits im Nutzenbewertungsverfahren zu Ruxolitinib (Beschluss vom 6. November 2014) als valides Instrument zur Erhebung der Symptome im vorliegenden Anwendungsgebiet eingestuft.</p>
	Number at Risk (Events)	0	5	10	15	20	25	30																					
Placebo	85	65	49	43	38	6	0	0																					
Fedratinib 400 mg	91	61	42	37	32	6	0	0																					

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	<p>Die zusätzlichen Analysen für den TSS und die einzelnen Items des modifizierten MFSAF sind dieser Stellungnahme als Referenz beigefügt (Bristol Myers Squibb 2021b).</p> <p>Zusammengefasst bestätigt die zusätzliche Analyse mit Zensierung bei Crossover den erheblichen Vorteil von Fedratinib im Endpunkt Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF. Die vom G-BA identifizierten potentiellen Verzerrungsaspekte in der Analyse nach ITT-Prinzip – die angesichts des hochsignifikanten Vorteils nicht als fazitrelevant einzustufen sind – entfallen in der zusätzlichen Analyse. Somit liegt im Endpunkt Symptomansprechen ein großer, therapeutisch bedeutsamer, statistisch signifikant positiver Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential (↑↑) vor. Da die Time-to-Event-Analyse aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten die adäquate Analyse für die Nutzenbewertung darstellt, sollten in der Zusammenfassungs-Tabelle (Tabelle 42) die Ergebnisse der Time-to-Event-Analysen statt der Responderanalyse dargestellt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Tabelle 42 „Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie JAKARTA“</p>	<p>Eine lang anhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome und Verbesserung der Lebensqualität wird als patientenrelevant erachtet.</p> <p>Sowohl in den Analysen des Milzansprechens ohne erneuter Bestätigung nach 4 Wochen als auch unter Berücksichtigung einer erneuten Bestätigung nach 4 Wochen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Patienten im Fedratinib-Arm.</p> <p>Gleichzeitig lag ein statistisch signifikanter Vorteil für die mit Fedratinib behandelten Patienten im Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF sowohl in der Symptomansprechrate operationalisiert als $\geq 50\%$ Reduktion im TSS am Ende von Zyklus 6 als auch in den Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline vor. Die Responderanalysen zeigen diesen Vorteil unter Fedratinib sowohl in Bezug auf den Gesamtsymptomwert TSS als auch in allen Einzelkomponenten außer „Muskel-/Knochenschmerzen“.</p> <p>Der Vorteil im Milzansprechen verbunden mit einem Vorteil im Symptomansprechen wird als deutliche, klinisch relevante Verbesserung gewertet.</p> <p><u>Aussagekraft der Nachweise</u></p>

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)																						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Fedratinib 400 mg N = 96</th> <th>Placebo N = 96</th> <th>Effekt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Morbidität</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF</td> </tr> <tr> <td>Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % im TSS, ITT-Analyse Patienten mit Ereignis, n/N (%); Median in Wochen [95%-KI]</td> <td>56/91 (61,5); Median: 11,9 [8,0; 20,0]</td> <td>22/85 (25,9); Median: n.b.</td> <td rowspan="3" style="vertical-align: middle; text-align: center;">↑↑</td> </tr> <tr> <td>HR [95%-KI]; p-Wert</td> <td colspan="2">2,760 [1,678; 4,538]; p = 0,0001</td> </tr> <tr> <td>Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % im TSS, Zensierung bei Crossover Patienten mit Ereignis, n/N (%); Median in Wochen [95%-KI]</td> <td>56/91 (61,5); Median: 11,9 [8,0; 20,0]</td> <td>21/85 (24,7); Median: n.b.</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Fedratinib 400 mg N = 96	Placebo N = 96	Effekt	Morbidität				Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF				Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % im TSS, ITT-Analyse Patienten mit Ereignis, n/N (%); Median in Wochen [95%-KI]	56/91 (61,5); Median: 11,9 [8,0; 20,0]	22/85 (25,9); Median: n.b.	↑↑	HR [95%-KI]; p-Wert	2,760 [1,678; 4,538]; p = 0,0001		Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % im TSS, Zensierung bei Crossover Patienten mit Ereignis, n/N (%); Median in Wochen [95%-KI]	56/91 (61,5); Median: 11,9 [8,0; 20,0]	21/85 (24,7); Median: n.b.	<p>Der Nutzenbewertung liegen Daten der randomisierten, doppelblinden Studie JAKARTA vor.</p> <p>Es fehlen Daten zur Lebensqualität. Hinsichtlich der patientenberichteten Endpunkte waren hohe Zensierungsanteile zu verzeichnen. Weitere Limitationen bestehen dahingehend, dass im Placebo-Arm ein höherer Anteil an Patienten eine Hochrisiko-Myelofibrose sowie einen schlechteren Allgemeinzustand aufwies. Zudem war für die Patienten im Placebo-Arm die mediane Zeit seit Diagnose-Stellung deutlich länger als für die Patienten im Fedratinib-Arm.</p> <p>In der Gesamtschau resultiert bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.</p>
Endpunkt	Fedratinib 400 mg N = 96	Placebo N = 96	Effekt																					
Morbidität																								
Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF																								
Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % im TSS, ITT-Analyse Patienten mit Ereignis, n/N (%); Median in Wochen [95%-KI]	56/91 (61,5); Median: 11,9 [8,0; 20,0]	22/85 (25,9); Median: n.b.	↑↑																					
HR [95%-KI]; p-Wert	2,760 [1,678; 4,538]; p = 0,0001																							
Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % im TSS, Zensierung bei Crossover Patienten mit Ereignis, n/N (%); Median in Wochen [95%-KI]	56/91 (61,5); Median: 11,9 [8,0; 20,0]	21/85 (24,7); Median: n.b.																						

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)			
	<table border="1" data-bbox="288 528 1151 576"> <tr> <td data-bbox="300 536 568 568">HR [95%-KI]; p-Wert</td> <td data-bbox="568 536 1016 568">2,839 [1,712; 4,707]; p = 0,0001</td> <td data-bbox="1016 536 1140 568"></td> </tr> </table>	HR [95%-KI]; p-Wert	2,839 [1,712; 4,707]; p = 0,0001		
HR [95%-KI]; p-Wert	2,839 [1,712; 4,707]; p = 0,0001				
Diverse Stellen (siehe „Anmerkung“)	<p>II. Crossover (JAKARTA)</p> <p>Anmerkung: Der G-BA führt an mehreren Stellen in der Nutzenbewertung Folgendes zum Crossover in der Studie JAKARTA aus:</p> <p><i>Für Personen, die in der Studie JAKARTA ein Crossover hatten und somit auf 400 mg Fedratinib re-randomisiert wurden, fehlen Angaben zum Studienprozedere, wie u. a. geplante Visiten, Endpunkterhebungen und den Beobachtungszeiten.</i></p> <p>(Endpunkt Mortalität: Gesamtüberleben / S. 33; Endpunkt Morbidität: Milzansprechen mittels MRT/CT / S. 35; Endpunkt Morbidität: Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF / S. 37; Endpunkt Morbidität: Symptomlast gemäß MPN-SAF / S. 40; Endpunkt Morbidität: Brief Fatigue Inventory / S. 41; Endpunkt Morbidität: Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS / S. 42; Endpunkt Morbidität: Hospitalisierung / S. 46; Endpunkt Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse / S. 50; Tabelle 9 „Verzerrungspotential der Studie JAKARTA“ auf S. 55, Fußnote 8; Tabelle 10 „Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.			

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	<p>und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie JAKARTA“ auf Seite 56, Fußnote 4)</p> <p>Im Kapitel 4, Diskussion der Methodik und Ergebnisse, führt der G-BA aus:</p> <p><i>Insgesamt sind die Beschreibungen zum Studienprozedere der Crossover-Population, wie u. a. geplante Visiten, Endpunkterhebungen und Beobachtungszeiten, lückenhaft (Seite 104)</i></p> <p><u>Position Bristol Myers Squibb</u></p> <p>Nach Crossover wurden die Visiten wie ursprünglich geplant fortgeführt, insbesondere bezüglich der Nachverfolgung der Patienten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Milzvolumen, Ansprechen gemäß modifizierten IWG-MRT-Kriterien sowie Milzgröße wurden weiter erhoben • Die patientenberichteten Endpunkte wurden teilweise nach Crossover weiter erhoben (z.B. MPN-SAF); MFSAF wurde bis zum Ende von Zyklus 6 erhoben, d.h. auch wenn ein Placebo-Patient vor dem Ende von Zyklus 6 ein Cross- 	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	<p>over hatte, wurden die MFSAF-Daten weiter bis zum Ende von Zyklus 6 gesammelt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse wurden kontinuierlich weiter erhoben. Im klinischen Studienbericht wurden die UE ab dem Zeitpunkt des Crossovers für die sogenannte Crossover-Safety-Population (Patienten mit Crossover) gesondert ausgewertet. <p>Die mediane Expositionsdauer bei Patienten mit Crossover von Placebo zu Fedratinib (400 mg) betrug ab Crossover 43,9 Wochen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: -</p>	
S. 56 Tab. 10, Fußnote 11 und S. 109	<p>III. Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS (JAKARTA): Studienprotokoll</p> <p>Anmerkung: Der G-BA merkt in der Nutzenbewertung zum Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS (Studie JAKARTA) Folgendes an: <i>Zudem ist zu berücksichtigen, dass der Endpunkt erst mit Protokoll-amendment 3 (20.11.2012) hinzugefügt wurde. Die</i></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	<p><i>Randomisierung der ersten Person in die Studie erfolgte allerdings bereits am 10.01.2012, während die letzte Person am 24.09.2012 randomisiert wurde. Aus den Studienunterlagen ist nicht ersichtlich, weshalb zu Baseline von der Mehrheit im Fedratinib- und Placebo-Arm Daten zur Verfügung standen (91 Personen im Fedratinib- und 88 im Placebo-Arm), wenn dieser Endpunkt erst später in den Studienplan integriert wurde.</i></p> <p><u>Position Bristol Myers Squibb</u></p> <p>Aus dem ursprünglichen Studienprotokoll zur Studie JAKARTA (Version 1 vom 13.05.2011) geht hervor, dass die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels EQ-5D bereits vor Einschluss der ersten Patienten als explorativer Endpunkt geplant war. Der Fragebogen EQ-5D beinhaltet auch die Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes mittels der visuellen Analogskala (VAS). Der Fragebogen EQ-5D inkl. VAS ist in Appendix I des ursprünglichen Studienprotokolls (Version 1, 13.05.2011) enthalten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: -</p>	

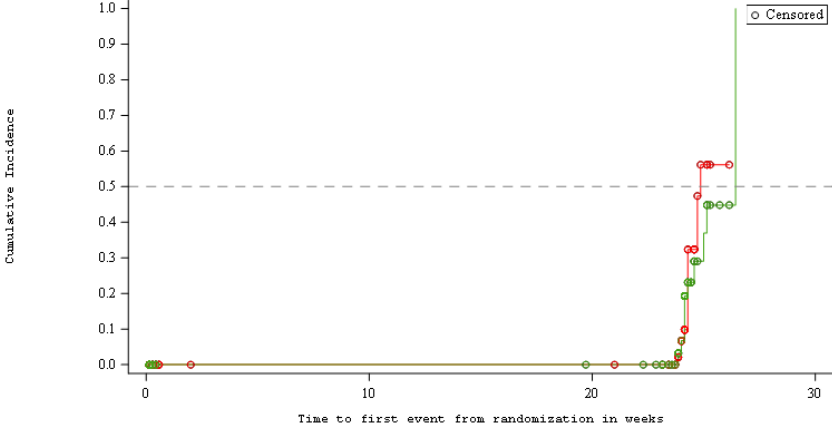
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 43	<p>IV. Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS (JAKARTA): Ergebnisse</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Zur minimalen klinisch relevanten Differenz (MCID) für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS merkt der G-BA auf S. 43 der Nutzenbewertung an:</p> <p><i>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass eine intra-individuelle Veränderung der EQ-5D-VAS um 10 Punkte eine klinisch relevante Veränderung bedeutet.</i></p> <p><i>Ein Vergleich zwischen den Studienarmen wäre auf Basis einer Responderanalyse mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite möglich [15]. Diese wurden allerdings von Seiten des pU nicht vorgelegt. Die eingereichten Responderereigniszeitanalysen hinsichtlich einer klinisch relevanten Verbesserung von 7 und 10 Punkten werden in der Nutzenbewertung ergänzend berichtet.</i></p> <p><u>Position Bristol Myers Squibb</u></p> <p>Der G-BA bestätigt in der Nutzenbewertung, dass im Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS davon</p>	<p><i>EQ 5D-VAS</i></p> <p>Der Gesundheitszustand wurde in der Studie JAKARTA anhand der visuellen Analogskala des EuroQoL-5-Dimensions (EQ 5D) erhoben. Höhere Werte stellen dabei einen besseren Gesundheitszustand dar. Mit Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen unter Verwendung einer Verbesserung vom ≥ 15 mm (15 %) mit dem Stellungnahmeverfahren nachgereicht.</p> <p>In diesen lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen vor. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Rücklaufquote im Vergleichsarm unter 70 % lag und somit mit Unsicherheiten behaftet ist. Aufgrund der nachgereichten Ereigniszeitanalyse sowie den Zensierungsgründen und -häufigkeiten wird die Responderanalyse in diesem Fall als eine geeignete Analyse herangezogen, allerdings mit hohem Verzerrungspotential.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	<p>auszugehen ist, dass eine Veränderung um eine MCID von 10 Punkten eine klinisch relevante Veränderung bedeutet. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustandes mittels EQ-5D-VAS um mindestens 10 Punkte betrug mit Fedratinib 25,0 Monate und in der Kontrollgruppe 24,7 Monate, es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR = 1,132; 95%-KI: 0,626; 2,047], p = 0,6818; siehe Modul 4, Tabelle 4-34). Bei Verwendung einer MCID von 7 Punkten zeigte sich ein vergleichbares Ergebnis und ebenfalls kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Mediane Zeit bis zur Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes: 25,0 vs. 24,7 Monate; HR = 1,116; 95%-KI: [0,626; 1,990]; p = 0,7104)</p> <p>Ergänzend dazu legt Bristol Myers Squibb in dieser Stellungnahme eine Analyse unter Verwendung einer MCID von 15 % des Skalenumfanges (= 15 Punkte) vor, die vom IQWiG im Methodenpapier 6.0 vorgeschlagen wird (IQWiG 2020). Das Ergebnis ist in der folgenden Tabelle dargestellt; die dazugehörige Kaplan-Meier-Kurve in der folgenden Abbildung gezeigt. Die Ergebnisse sind auch als Referenz beigefügt (Bristol Myers Squibb 2021b).</p> <p>Die Analyse ergab eine mediane Zeit bis zur Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes von 26,4 Monaten mit</p>	

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)																																
<p>Fedratinib und 24,9 Monaten in der Kontrollgruppe, der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht signifikant (HR = 0,866; 95%-KI: [0,401; 1,870]; p = 0,7148). Damit liefert diese ergänzende Analyse mit einer MCID von 15 Punkten keine zusätzliche fazitrelevante Information; bezüglich der Zeit bis zur Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes lässt sich kein Zusatznutzen für Fedratinib belegen.</p> <table border="1" data-bbox="288 775 1144 1002"> <thead> <tr> <th colspan="4">Fedratinib 400 mg</th> <th colspan="4">Placebo</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>Pat. mit Event n (%)</th> <th>Pat. mit Zens. n (%)</th> <th>Zeit bis zum Event^a Median [95%-KI]</th> <th>N</th> <th>Pat. mit Event n (%)</th> <th>Pat. mit Zens. n (%)</th> <th>Zeit bis zum Event^a Median [95%-KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8">Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 15 mm gegenüber Baseline (ergänzende zusätzliche Analyse)</td> </tr> <tr> <td>91</td> <td>17 (18,7)</td> <td>74 (81,3)</td> <td>26,4 [25,0; 26,4]</td> <td>88</td> <td>12 (13,6)</td> <td>76 (86,4)</td> <td>24,9 [24,3; n.b.]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Fedratinib 400 mg vs. Placebo HR^b [95%-KI] = 0,866 [0,401; 1,870]; p = 0,7148</p> <p>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 Patienten der ITT-Population, für die ein Baseline-Wert vorlag. Patienten mit Baseline-Wert 0 wurden zum Tag 1 zensiert. Patienten, die verstarben, die Studie beendeten oder keine Verbesserung um 50 % erreichten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert.</p> <p>a: Geschätzt mittels der Kaplan-Meier-Methode (unstratifiziert)</p>		Fedratinib 400 mg				Placebo				N	Pat. mit Event n (%)	Pat. mit Zens. n (%)	Zeit bis zum Event ^a Median [95%-KI]	N	Pat. mit Event n (%)	Pat. mit Zens. n (%)	Zeit bis zum Event ^a Median [95%-KI]	Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 15 mm gegenüber Baseline (ergänzende zusätzliche Analyse)								91	17 (18,7)	74 (81,3)	26,4 [25,0; 26,4]	88	12 (13,6)	76 (86,4)	24,9 [24,3; n.b.]	
Fedratinib 400 mg				Placebo																														
N	Pat. mit Event n (%)	Pat. mit Zens. n (%)	Zeit bis zum Event ^a Median [95%-KI]	N	Pat. mit Event n (%)	Pat. mit Zens. n (%)	Zeit bis zum Event ^a Median [95%-KI]																											
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 15 mm gegenüber Baseline (ergänzende zusätzliche Analyse)																																		
91	17 (18,7)	74 (81,3)	26,4 [25,0; 26,4]	88	12 (13,6)	76 (86,4)	24,9 [24,3; n.b.]																											

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																												
	<p>b: Cox-Regressionsmodell mit Behandlungsarm und Baseline-Wert als Kovariaten.</p> <p>n.b. = nicht berechenbar; EQ-5D = EuroQol 5 Dimensions; ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; VAS = visuelle Analogskala</p>  <table border="1" data-bbox="302 1077 1131 1157"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="6">Number at Risk (Events)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>0</th> <th>5</th> <th>10</th> <th>15</th> <th>20</th> <th>25</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo</td> <td>88</td> <td>53</td> <td>53</td> <td>53</td> <td>53</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Fedratinib 400 mg</td> <td>91</td> <td>71</td> <td>71</td> <td>71</td> <td>70</td> <td>9</td> </tr> </tbody> </table> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>-</p>		Number at Risk (Events)							0	5	10	15	20	25	Placebo	88	53	53	53	53	4	Fedratinib 400 mg	91	71	71	71	70	9	
	Number at Risk (Events)																													
	0	5	10	15	20	25																								
Placebo	88	53	53	53	53	4																								
Fedratinib 400 mg	91	71	71	71	70	9																								

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)
S. 85; S. 117, Tab. 42	<p>V. Unerwünschte Ereignisse (JAKARTA), Beobachtungszeitraum</p> <p>Anmerkung: Zur Darstellung der unerwünschten Ereignisse aus der Studie JAKARTA merkt der G-BA auf S. 85 der Nutzenbewertung an: <i>Aus dem Nutzendossier, Modul 4, sowie den vom pU eingereichten Zusatzanalysen für die Sicherheitsendpunkte geht der Betrachtungszeitraum für die UE nicht eindeutig hervor. Ein Abgleich mit den Ergebnissen des Studienberichts lässt darauf schließen, dass alle UE in die Analyse eingingen, die bis 30 Tage nach Zyklus 6 aufgetreten sind. Im Kontrollarm wurden Personen mit einem Cross-over zum Zeitpunkt des Crossovers zensiert.</i></p> <p><i>Die Überschrift der Zusammenfassungs-Tabelle zu JAKARTA (Tab. 42) in der Nutzenbewertung des G-BA lautet: „Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie JAKARTA (bis zum Ende von Behandlungszyklus 6); ITT-Population“</i></p> <p><u>Position Bristol Myers Squibb</u> Im Nutzendossier wurde eine Time-to-Event-Analyse vorgelegt (Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses), da</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	<p>sich die mediane Expositionsdauer zwischen den Behandlungsgruppen erheblich unterscheidet (Fedratinib: 62,1 Wochen, Placebo: 24,0 Wochen). Die Time-to-Event-Analyse ist somit die adäquate Analyse für die Nutzenbewertung (siehe oben, S. 69).</p> <p>Wie in Modul 4 des Nutzendossiers ausgeführt ist (Abschnitt 4.3.1.3.4, Tabelle 4-36), wurden alle UE als TEAE erfasst, also UE, die während der Behandlung mit dem Studienmedikament auftraten oder sich verschlechterten, wobei die Zeit ab Beginn der Behandlung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation betrachtet wurde. Patienten des Placebo-Arms mit Crossover zu Fedratinib wurden zum Zeitpunkt des Crossovers zensiert.</p> <p>Der Betrachtungszeitraum in der Time-to-Event-Analyse der UE umfasst somit für die Fedratinib-Gruppe mehr als die ersten 6 Behandlungszyklen. Entsprechend ist die Überschrift der Zusammenfassungs-Tabelle 42 („Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie JAKARTA (bis zum Ende von Behandlungszyklus 6); ITT-Population“) nicht zutreffend.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	Tab. 42, Überschrift: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie JAKARTA (bis zum Ende von Behandlungszyklus 6); ITT-Population	Dargelegt wurden Analysen der Sicherheitspopulation, in welchen die unerwünschten Ereignisse bis 30 Tage nach Beendigung des Zyklus 6 erhoben wurden. Patienten nach <i>Cross-over</i> wurden dabei nicht berücksichtigt. [...]
S. 117, Tab. 42, Fußnote 6	<p>VI. Konfidenzintervalle (JAKARTA)</p> <p>Anmerkung:</p> <p>In der Fußnote 6 der Zusammenfassungs-Tabelle zu JAKARTA (Tab. 42) merkt der G-BA an:</p> <p><i>Konfidenzintervalle werden unter Verwendung der Normalapproximation berechnet. Es bestehen Inkonsistenzen in den Studienunterlagen zum angegebenen Konfidenzintervall (97,5 vs. 95 %). A priori im SAP war die Angabe mittels 95%-KI vorgesehen.</i></p> <p><u>Position Bristol Myers Squibb</u></p> <p>Im Nutzendossier wurden durchgängig 95%-Konfidenzintervalle dargestellt, wie a priori im statistischen Analyseplan (SAP) vorgesehen. Dies entspricht auch dem üblichen Vorgehen für die</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	Nutzenbewertung und den Empfehlungen des IQWiG-Methodenpapiers für die Nutzenbewertung (IQWiG 2020). Vorgeschlagene Änderung: -	
S. 103	<p>VII. Patientenpopulation/Patientenfluss (JAKARTA)</p> <p>Anmerkung: Auf S. 103 der Nutzenbewertung merkt der G-BA an: <i>Nach den Angaben des pU beendeten im Placebo-Arm 61 von 97 Personen (63,5 %) die 6 Behandlungszyklen, allerdings brachen nur 24 von 97 Personen (25,3 %) die Behandlung mit Fedratinib vor Behandlungszyklus 6 ab. Das entspricht insgesamt jedoch nur einem Anteil von 85 von 97 Personen. Die bestehende Differenz von 12 Personen und den somit fehlenden Angaben für dieses Patientenkollektiv lässt sich anhand der Studienunterlagen nicht erklären.</i></p> <p><u>Position Bristol Myers Squibb</u></p> <p>Die Angaben zum Patientenfluss sind dem Flow-Chart gemäß CONSORT zu entnehmen, das in Modul 4 (Abb. 4-80) und auch in</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	der Nutzenbewertung des G-BA (Abb. 1) gezeigt ist. Daraus geht der Patientenfluss vollständig hervor. Für die Placebogruppe gilt:	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	<pre> graph TD A[Placebo (n = 96)] --> B[Keine Behandlung (n = 1)] A --> C[Frühes Crossover (n = 10)] A --> D["Studienabbruch vor Ende Zyklus 6 (n = 24)"] A --> E["6 Zyklen beendet (n = 61)"] A --> F["Rerandomisierung nach Crossover (n = 71)"] D --> E C -.-> F E --> F </pre> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	<p>Nach den Angaben des pU beendeten im Placebo-Arm 61 von 96 Personen (63,5 %) die 6 Behandlungszyklen, 24 von 96 Personen (25,0 %) brachen die Behandlung mit Placebo vor Behandlungszyklus 6 ab, 10 von 96 Personen (10,4 %) hatten ein Crossover zu Fedratinib vor Ende von Zyklus 6, 1 Person (1,0 %) wurde nicht behandelt.</p>	
S. 55, Tab. 9	<p>VIII. Notfall-Entblindung (JAKARTA)</p> <p>Anmerkung:</p> <p>In Tabelle 9, Fußnote 5, merkt der G-BA zur Studie JAKARTA an: <i>Es liegen in den Studienunterlagen keine Angaben vor, ob eine Notfall-Entblindung auftrat bzw. bei wie vielen Personen diese auftrat.</i></p> <p><u>Position Bristol Myers Squibb</u></p> <p>Eine Notfall-Entblindung erfolgte bei einem Patienten im Placebo-Arm, aufgrund des UE „Sepsis“, und bei keinem Patienten im Fedratinib-Arm (400 mg).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>-</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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)
Tab. 27 und 43	<p>C. Spezifische Aspekte zu JAKARTA2 I. Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF (JAKARTA2)</p> <p>Anmerkung: In den Ergebnis- und Zusammenfassungen-Tabellen in der Nutzenbewertung zeigt der G-BA jeweils eine Responderanalyse zum Endpunkt Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF (Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion im TSS zum Ende von Zyklus 6), die dem jeweiligen klinischen Studienbericht entnommen wurde. Für die Studie JAKARTA2 betrifft dies Ergebnistabelle 27 (S. 80) und Tabelle 43 „Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie JAKARTA2“ (S. 118)</p> <p><u>Position Bristol Myers Squibb</u></p> <p>In der einarmigen Studie JAKARTA2 unterscheiden sich die Beobachtungszeiten zwischen den einzelnen Patienten, insbesondere aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs (Clinical Hold) und aufgrund der Möglichkeit einer Dosiserhöhung von 400 mg einmal täglich in 100-mg-Schritten auf bis zu 600 mg. Somit stellt die im Nutzendossier vorgelegte Ereigniszeitanalyse (Time-to-Event-Analyse) die adäquate Analyse für die</p>	<p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Milzansprechen mittels MRT/CT; Symptomansprechen mittels modifizierten MSAF</i></p> <p>In der Studie JAKARTA-2 stellte das Milzansprechen den primären Endpunkt dar. Dieses war definiert als Anteil der Patienten mit einer Milzvolumenreduktion um $\geq 35\%$ gemessen mittels MRT oder CT.</p> <p>Der zur Abfrage des Symptomansprechens verwendete modifizierte MFSAF (Mylofibrosis Symptom Assessment Form) umfasst sechs Items zu den krankheitsspezifischen Symptomen „Nachtschweiß“, „Juckreiz (Pruritus)“, „abdominale Beschwerden“, „Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite“, „Völlegefühl sowie Knochen- oder Muskelschmerzen“. Operationalisiert war der Endpunkt als eine Reduktion $\geq 50\%$ des Gesamtsymptomwertes (TSS).</p> <p>Eine lang anhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome und Verbesserung der Lebensqualität wird als patientenrelevant erachtet.</p> <p>Zu berücksichtigen ist der hohe Anteil an Patienten mit einer nicht-zulassungskonformen Dosierung.</p> <p>[...]</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	<p>Nutzenbewertung dar (siehe oben, S. 69). Die Ergebnisse sind in Modul 4 in Tabelle 4-75 dargestellt; die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 4-32 bis 4-38.</p> <p>Die mediane Zeit bis zum Ansprechen im TSS des modifizierten MFSAF betrug mit Fedratinib im Median 23,7 Wochen. Bei jedem der erfassten Symptome erreichte jeweils etwa die Hälfte der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung, beim Symptom Nachtschweiß im Median bereits nach 4,3 Wochen, bei Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite nach 7,7 Wochen. Die Verbesserungen mit Fedratinib bezüglich des Milzvolumens zeigten sich bereits zu den frühesten Erhebungszeitpunkten nach Baseline.</p> <p>Da die Time-to-Event-Analyse aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den einzelnen Patienten die adäquate Analyse für die Nutzenbewertung darstellt, sollten in der Zusammenfassungs-Tabelle (Tabelle 43) die Ergebnisse der Time-to-Event-Analysen statt der Responderanalyse dargestellt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Tabelle 43 „Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie JAKARTA2“</p>	<p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns können anhand der Ergebnisse der Studie JAKARTA-2 keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität abgeleitet werden.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)								
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="291 533 792 619">Endpunkt</td> <td data-bbox="792 533 1146 619">Fedratinib 400 mg N = 97</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="291 619 1146 667">Morbidität</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="291 667 1146 715">Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 715 792 922">Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ im TSS, ITT-Analyse Patienten mit Ereignis, n/N (%); Median in Wochen [95%-KI]</td> <td data-bbox="792 715 1146 922">40/90 (44,4) Median: 23,7 [8,4; n.b.]</td> </tr> </table>	Endpunkt	Fedratinib 400 mg N = 97	Morbidität		Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF		Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ im TSS, ITT-Analyse Patienten mit Ereignis, n/N (%); Median in Wochen [95%-KI]	40/90 (44,4) Median: 23,7 [8,4; n.b.]	
Endpunkt	Fedratinib 400 mg N = 97									
Morbidität										
Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF										
Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ im TSS, ITT-Analyse Patienten mit Ereignis, n/N (%); Median in Wochen [95%-KI]	40/90 (44,4) Median: 23,7 [8,4; n.b.]									
S. 45/47, S. 81 bis 85 i.V.m. Tab. 43	<p>II. EORTC QLQ-30, Symptom- und Funktionsskalen (JAKARTA2)</p> <p>Anmerkung: Zum EORTC QLQ-30 merkt der G-BA an: <u>Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Morbidität)</u></p> <p>Patientenrelevanz (S. 45 der Nutzenbewertung): <i>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des</i></p>	<p><i>EORTC QLQ-C30</i></p> <p>In der Studie JAKARTA-2 wurde zudem die Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 Symptomskalen („Erschöpfung“, „Übelkeit und Erbrechen“, „Schmerz“, „Dyspnoe“, „Schlaflosigkeit“, „Appetitverlust“, „Obstipation“, „Diarrhoe“) erhoben. Höhere Werte bedeuten hierbei eine schwere Symptomatik. Operationalisiert wurde der Endpunkt als Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte.</p> <p>[...]</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns können anhand der Ergebnisse der Studie JAKARTA-2 keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität abgeleitet werden.</p>								

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)
	<p><i>Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.</i></p> <p>Validität (S. 45 der Nutzenbewertung): <i>Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein etabliertes und validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptome bei Krebspatientinnen und -patienten [11].</i></p> <p>Rücklaufquoten (S. 81 der Nutzenbewertung): <i>Ab Zyklus 4 liegen diese [Rücklaufquoten] bei < 70 %, weshalb auf eine Darstellung der Ergebnisse für die Veränderungsmessung der Symptomskalen von Baseline bis zum Ende von Behandlungszyklus 6 verzichtet wird.</i></p> <p><u>Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Gesundheitsbezogene Lebensqualität):</u></p> <p>Patientenrelevanz (S. 47 der Nutzenbewertung): <i>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.</i></p>	<p><u>Lebensqualität</u></p> <p><i>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen</i></p> <p>Die Lebensqualität wurde in der Studie JAKARTA-2 mittels EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen erhoben. Diese umfassen die Skalen „Globaler Gesundheitsstatus“, „Körperliche Funktion“, „Rollenfunktion“, „Emotionale Funktion“, „Kognitive Funktion“ sowie „Soziale Funktion“. Operationalisiert wurde der Endpunkt als Zeit bis zu einer Verbesserung um ≥ 10 Punkte, wobei höhere Werte dabei eine bessere Lebensqualität darstellen.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns können anhand der Ergebnisse der Studie JAKARTA-2 keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens in der Kategorie Lebensqualität abgeleitet werden.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	<p>Validität (S. 47 der Nutzenbewertung): <i>Siehe Angaben zur Validität zu den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30. Die fünf Funktions-skalen und die globale Skala des EORTC QLQ-C30 bilden die Lebensqualität ab und werden in die Nutzenbewertung eingeschlossen.</i></p> <p>Rücklaufquoten (S. 83 der Nutzenbewertung): <i>Ab Zyklus 4 liegen diese [Rücklaufquoten] bei < 70 %, weshalb auf eine Darstellung der Ergebnisse für die Veränderungsmessung der Symptomskalen von Baseline bis zum Ende von Behandlungszyklus 6 verzichtet wird.</i></p> <p><u>Position Bristol Myers Squibb</u></p> <p>Der G-BA erkennt den EORTC QLQ-C30 als patientenrelevantes und valides Instrument in den Nutzendimensionen Morbidität (Symptomskalen) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktions-skalen) an, der im Nutzendossier vorgenommenen Unterteilung folgt der G-BA.</p> <p>Der G-BA bemängelt die geringen Rücklaufquoten zu späteren Zeitpunkten. Ein Grund hierfür liegt im vorzeitigen Studienabbruch aufgrund des Clinical Hold (siehe oben, S. 79). Insgesamt unterscheiden sich die Beobachtungszeiten zwischen den einzelnen Patienten in der Studie JAKARTA2, weswegen im</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	<p>Nutzendossier Time-to-Event-Analysen vorgelegt wurden (siehe oben, S. 69). In die Time-to-Event-Analysen gingen 93 der 97 in die Studie eingeschlossenen Patienten ein, der Anteil der Patienten in der Analyse beträgt somit > 95 % (siehe Modul 4, Tab. 4-80 und 4-82).</p> <p>Der G-BA stellt die Ergebnisse dieser Time-to-Event-Analysen (Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte in den Symptom- und Funktionsskalen des EORTC QLQ C30) in der Nutzenbewertung in den Tabellen 29 und 30 dar. In der Symptomskala Erschöpfung – einem Symptom, das häufig vorkommt und von den Patienten als besonders belastend wahrgenommen wird (Harrison et al. 2017a) – zeigte sich eine klinisch relevante Verbesserung im Median bereits nach 4,4 Wochen, also nach ca. einem Behandlungszyklus.</p> <p>Allerdings sind die Ergebnisse der Time-to-Event-Analysen (Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte in den Symptom- und Funktionsskalen des EORTC QLQ C30) nicht in der Zusammenfassungs-Tabelle 43 der Nutzenbewertung des G-BA dargestellt. Da der Endpunkt als patientenrelevant und valide bewertet wird, sollten die Ergebnisse auch in Tabelle 43 aufgeführt werden (ohne das für die Nutzenbewertung nicht relevante Item „Finanzielle Schwierigkeiten“).</p>	

Vorgeschlagene Änderung:

Tabelle 43 „Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie JAKARTA2“

Endpunkt	Fedratinib 400 mg N = 97
Morbidität	
Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands um ≥ 10 Punkte für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30	
Erschöpfung	70/93 (75,3)
Patienten mit Ereignis, n/N (%); Median in Wochen [95%-KI]	4,4 [4,1; 7,6]
Übelkeit und Erbrechen	27/93 (29,0)
Patienten mit Ereignis, n/N (%); Median in Wochen [95%-KI]	48,1 [48,1; n.b.]
Schmerz	54/93 (58,1)
Patienten mit Ereignis, n/N (%); Median in Wochen [95%-KI]	8,1 [4,4; 11,7]
Dyspnoe	48/93 (51,6)
Patienten mit Ereignis, n/N (%); Median in Wochen [95%-KI]	12,0 [5,4; 24,1]
Schlaflosigkeit	49/93 (52,7)
Patienten mit Ereignis, n/N (%); Median in Wochen [95%-KI]	8,1 [4,7; 18,3]
Appetitverlust	53/93 (57,0)
Patienten mit Ereignis, n/N (%); Median in Wochen [95%-KI]	5,4 [4,3; 12,1]
Obstipation	25/93 (26,9)
Patienten mit Ereignis, n/N (%); Median in Wochen [95%-KI]	n.b. [27,1; n.b.]

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)																
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="286 528 790 651">Diarrhoe Patienten mit Ereignis, n/N (%); Median in Wochen [95%-KI]</td> <td data-bbox="790 528 1135 651">24/93 (25,8) n.b.</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="286 651 1135 699">Gesundheitsbezogene Lebensqualität</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="286 699 1135 778">Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands um ≥ 10 Punkte für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 778 790 901">Globaler Gesundheitsstatus Patienten mit Ereignis, n/N (%); Median in Wochen [95%-KI]</td> <td data-bbox="790 778 1135 901">48/93 (51,6) 8,1 [4,4; 48,1]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 901 790 1024">Körperliche Funktion Patienten mit Ereignis, n/N (%); Median in Wochen [95%-KI]</td> <td data-bbox="790 901 1135 1024">48/93 (51,6) 12,0 [5,4; 23,9]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1024 790 1147">Rollenfunktion Patienten mit Ereignis, n/N (%); Median in Wochen [95%-KI]</td> <td data-bbox="790 1024 1135 1147">55/93 (59,1) 8,1 [4,3; 12,0]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1147 790 1270">Emotionale Funktion Patienten mit Ereignis, n/N (%); Median in Wochen [95%-KI]</td> <td data-bbox="790 1147 1135 1270">44/93 (47,3) 12,6 [8,0; n.b.]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1270 790 1377">Kognitive Funktion Patienten mit Ereignis, n/N (%); Median in Wochen [95%-KI]</td> <td data-bbox="790 1270 1135 1377">42/93 (45,2) 16,0 [8,1; 36,1]</td> </tr> </table>	Diarrhoe Patienten mit Ereignis, n/N (%); Median in Wochen [95%-KI]	24/93 (25,8) n.b.	Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands um ≥ 10 Punkte für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30		Globaler Gesundheitsstatus Patienten mit Ereignis, n/N (%); Median in Wochen [95%-KI]	48/93 (51,6) 8,1 [4,4; 48,1]	Körperliche Funktion Patienten mit Ereignis, n/N (%); Median in Wochen [95%-KI]	48/93 (51,6) 12,0 [5,4; 23,9]	Rollenfunktion Patienten mit Ereignis, n/N (%); Median in Wochen [95%-KI]	55/93 (59,1) 8,1 [4,3; 12,0]	Emotionale Funktion Patienten mit Ereignis, n/N (%); Median in Wochen [95%-KI]	44/93 (47,3) 12,6 [8,0; n.b.]	Kognitive Funktion Patienten mit Ereignis, n/N (%); Median in Wochen [95%-KI]	42/93 (45,2) 16,0 [8,1; 36,1]	
Diarrhoe Patienten mit Ereignis, n/N (%); Median in Wochen [95%-KI]	24/93 (25,8) n.b.																	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität																		
Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands um ≥ 10 Punkte für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30																		
Globaler Gesundheitsstatus Patienten mit Ereignis, n/N (%); Median in Wochen [95%-KI]	48/93 (51,6) 8,1 [4,4; 48,1]																	
Körperliche Funktion Patienten mit Ereignis, n/N (%); Median in Wochen [95%-KI]	48/93 (51,6) 12,0 [5,4; 23,9]																	
Rollenfunktion Patienten mit Ereignis, n/N (%); Median in Wochen [95%-KI]	55/93 (59,1) 8,1 [4,3; 12,0]																	
Emotionale Funktion Patienten mit Ereignis, n/N (%); Median in Wochen [95%-KI]	44/93 (47,3) 12,6 [8,0; n.b.]																	
Kognitive Funktion Patienten mit Ereignis, n/N (%); Median in Wochen [95%-KI]	42/93 (45,2) 16,0 [8,1; 36,1]																	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)		
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="293 528 792 651">Soziale Funktion Patienten mit Ereignis, n/N (%); Median in Wochen [95%-KI]</td> <td data-bbox="792 528 1144 651">45/93 (48,4) 16,1 [8,1; n.b.]</td> </tr> </table>	Soziale Funktion Patienten mit Ereignis, n/N (%); Median in Wochen [95%-KI]	45/93 (48,4) 16,1 [8,1; n.b.]	
Soziale Funktion Patienten mit Ereignis, n/N (%); Median in Wochen [95%-KI]	45/93 (48,4) 16,1 [8,1; n.b.]			
S. 111	<p>III. Expositionsdauer mit 400 mg Fedratinib (JAKARTA2)</p> <p>Anmerkung: Auf S. 111 der Nutzenbewertung merkt der G-BA zur Studie JAKARTA2 an: <i>Daten für die Expositionsdauer mit einer Dosis von 400 mg Fedratinib, ohne Auftitrerung der Dosis, konnten nicht identifiziert werden.</i></p> <p><u>Position Bristol Myers Squibb</u></p> <p>Die Expositionsdauer mit einer Dosis von 400 mg Fedratinib (ohne Auftitrerung der Dosis auf > 400 mg) betrug in der Studie JAKARTA2:</p> <table border="1"> <tr> <td data-bbox="293 1294 792 1345">N</td> <td data-bbox="792 1294 1144 1345">97</td> </tr> </table>	N	97	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
N	97			

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)						
	<table border="1" data-bbox="288 528 1149 775"> <tr> <td>Mittelwert in Wochen (Standardabweichung)</td> <td>26,1 (17,6)</td> </tr> <tr> <td>Median in Wochen (Min. – Max.)</td> <td>21,6 (0,7 – 79,4)</td> </tr> <tr> <td>1. Quartil; 3. Quartil</td> <td>13,4; 34,4</td> </tr> </table> <p>Vorgeschlagene Änderung: -</p>	Mittelwert in Wochen (Standardabweichung)	26,1 (17,6)	Median in Wochen (Min. – Max.)	21,6 (0,7 – 79,4)	1. Quartil; 3. Quartil	13,4; 34,4	
Mittelwert in Wochen (Standardabweichung)	26,1 (17,6)							
Median in Wochen (Min. – Max.)	21,6 (0,7 – 79,4)							
1. Quartil; 3. Quartil	13,4; 34,4							
S. 102	<p>IV. Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext (JAKARTA2)</p> <p>Anmerkung: Auf S. 102 der Nutzenbewertung führt der G-BA aus: <i>Für die Studie JAKARTA wird, unter Nicht-Berücksichtigung der nicht-zulassungskonformen Behandlung von 500 mg Fedratinib, von einer zulassungskonformen Behandlung ausgegangen, weshalb von einer Übertragbarkeit der Zulassungspopulation auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist. Demgegenüber wird die Dosissteigerung und damit nicht-zulassungskonforme Behandlung mit Fedratinib bei mehr als 30 %</i></p>	<p>Es liegen Daten der einarmigen Studie JAKARTA-2 für die Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs liegen zur Mortalität nur post hoc definierte Analysen vor. Insgesamt sind die Beobachtungszeiten durch den Abbruch bedingt verkürzt.</p> <p>Bedingt durch das einarmige Studiendesign ist eine vergleichende Bewertung nicht möglich.</p> <p>Die Daten sind somit nicht geeignet, eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens vornehmen zu können.</p> <p>Somit wird in der Gesamtschau eine nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.</p>						

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	<p><i>der Studienpopulation in der Studie JAKARTA2 kritisch gesehen, weshalb die Übertragbarkeit der Zulassungspopulation auf den deutschen Versorgungskontext als eingeschränkt zu betrachten ist.</i></p> <p><u>Position Bristol Myers Squibb</u></p> <p>In der Studie JAKARTA2 war eine Dosiserhöhung (Titration) von 400 mg einmal täglich in 100-mg-Schritten auf bis zu 600 mg möglich. Diese Dosiserhöhung entspricht nicht der Anwendung von Fedratinib gemäß Fachinformation.</p> <p>In die Analysen, die im Nutzendossier vorgelegt wurden, wurde jedoch nur die fachinformationskonforme Behandlung mit 400 mg einmal täglich berücksichtigt. Entsprechend wurden Patienten zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung zensiert (Time-to-Event-Analysen), oder die Werte wurden ab dem Zeitpunkt der Dosiserhöhung als fehlend erachtet und entweder mittels Non-Responder-Imputation (NRI) für binäre Endpunkte/Responderanalysen oder mittels Last Observation Carried Forward (LOCF) imputiert (binäre Endpunkte/Responderanalysen und kontinuierliche Endpunkte). Somit entsprechen die im Dossier vorgelegten Analysen der Anwendung von Fedratinib gemäß Fachinformation (400 mg einmal täglich),</p>	<p>Die Aussagesicherheit wird mit einem Anhaltspunkt bewertet, weil nur eine einarmige Studie vorliegt.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	daher ist für die vorgelegten Analysen zur Studie JAKARTA2 ebenso wie für die Studie JAKARTA von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Vorgeschlagene Änderung: -	

Literaturverzeichnis

1. Abdelrahman RA, Begna KH, Al-Kali A, Hogan WJ, Litzow MR und Tefferi A (2015). Revised assessment of response and long-term discontinuation rates among 111 patients with myelofibrosis treated with momelotinib or ruxolitinib. *Leukemia* 29, 498-500.
2. Al-Ali HK, Griesshammer M, Foltz L, Palumbo GA, Martino B, Palandri F, Liberati AM, le Coutre P, Garcia-Hernandez C, Zaritskey A, et al. (2020). Primary analysis of JUMP, a phase 3b, expanded-access study evaluating the safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis, including those with low platelet counts. *Br J Haematol* 189, 888-903.
3. Bristol Myers Squibb (2021a). Fachinformation / Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Inrebic® 100 mg Hartkapseln. Stand: Februar 2021_2. Inhaber der Zulassung: Celgene Europe B.V.; Kontaktadresse in Deutschland: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Arnulfstraße 29, 80636 München. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023270> [Zugriffsdatum: 07.06.2021].
4. Bristol Myers Squibb (2021b). Zusätzliche Analysen für die Stellungnahme.
5. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, Vannucchi AM, Mesa RA, Demory JL, Barosi G, 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, 2895-2901.
6. European Medicines Agency (2021). European Public Assessment Report Inrebic. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inrebic-epar-public-assessment-report_en.pdf [Zugriffsdatum: 17.06.2021].
7. Gale RP, Barosi G, Barbui T, Cervantes F, Dohner K, Dupriez B, Gupta V, Harrison C, Hoffman R, Kiladjian JJ, et al. (2011). What are RBC-transfusion-dependence and -independence? *Leukemia Research* 35, 8-11.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (2013). 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 7. März 2013. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2215/2013-03-07_AM-RL-XII_Ruxolitinib_TrG.pdf [Zugriffsdatum: 17.06.2021].
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (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 [Zugriffsdatum: 17.06.2021].
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (2021). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Fedratinib. Datum der Veröffentlichung: 15. Juni 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4518/2021-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Fedratinib_D-650.pdf [Zugriffsdatum: 17.06.2021].
11. Gerds A, Su D, Martynova A, Pannell B, Mukherjee S, O'Neill C, Sekeres M und O'Connell C (2018). Ruxolitinib Rechallenge Can Improve Constitutional Symptoms and Splenomegaly in Patients With Myelofibrosis: A Case Series. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 18, e463-e468.
12. Griesshammer M, Baerlocher GM, Döhner K, Gisslinger H, Koschmieder S, Petrides PE und Lengfelder E (2018). Leitlinie ICD-10 D47.1 Empfehlungen der Fachgesellschaft zur

Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen: Primäre Myelofibrose (PMF) Onkopedia. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/primaere-myelofibrose-pmf/@@view/pdf/20180918-051944.pdf> [Zugriffsdatum: 17.06.2021].

13. Gupta V, Cerquozzi S, Foltz L, Hillis C, Devlin R, Elsayy M, Grewal K, Hamm C, McNamara C, Sirhan S, et al. (2020). Patterns of Ruxolitinib Therapy Failure and Its Management in Myelofibrosis: Perspectives of the Canadian Myeloproliferative Neoplasm Group. *JCO oncology practice* 16, 351-359.
14. Harrison CN, Koschmieder S, Foltz L, Guglielmelli P, Flindt T, Koehler M, Mathias J, Komatsu N, Boothroyd RN, Spierer A, et al. (2017a). The impact of myeloproliferative neoplasms (MPNs) on patient quality of life and productivity: results from the international MPN Landmark survey. *Ann Hematol* 96, 1653-1665.
15. Harrison CN, Mesa RA, Jamieson C, Hood J, Bykowski J, Zuccoli G und Brewer J (2017b). Case Series of Potential Wernicke's Encephalopathy in Patients Treated with Fedratinib. *Blood* 130, 4197-4197.
16. Harrison CN, Schaap N und Mesa RA (2020a). Management of myelofibrosis after ruxolitinib failure. *Ann Hematol* 99, 1177-1191.
17. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Jourdan E, Silver RT, Schouten HC, Passamonti F, Zweegman S, Talpaz M, et al. (2020b). 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.
18. IQWiG (2014). IQWiG-Berichte – Nr. 234 Ruxolitinib–Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-517/2014-08-13_Nutzenbewertung%20IQWiG_Ruxolitinib.pdf [Zugriffsdatum: 17.06.2021].
19. IQWiG (2020). Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf [Zugriffsdatum: 17.06.2021].
20. Koppikar P, Bhagwat N, Kilpivaara O, Manshoury T, Adli M, Hricik T, Liu F, Saunders LM, Mullally A, Abdel-Wahab O, et al. (2012). Heterodimeric JAK-STAT activation as a mechanism of persistence to JAK2 inhibitor therapy. *Nature* 489, 155-159.
21. Kuykendall AT, Shah S, Talati C, Al Ali N, Sweet K, Padron E, Sallman DA, Lancet JE, List AF, Zuckerman KS, et al. (2018). Between a rux and a hard place: evaluating salvage treatment and outcomes in myelofibrosis after ruxolitinib discontinuation. *Annals of Hematology* 97, 435-441.
22. Kuykendall AT, Talati C, Al Ali N, Sweet K, Padron E, Sallman DA, Lancet JE, List AF, Zuckerman KS, Komrokji RS (2017). The Treatment Landscape of Myelofibrosis Before and After Ruxolitinib Approval. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 17, e45-e53.
23. Mascarenhas J, Mehra M, He J, Potluri R und Lofgren C (2020). Patient characteristics and outcomes after ruxolitinib discontinuation in patients with myelofibrosis. *J Med Econ* 23, 721-727.
24. Mughal TI, Vaddi K, Sarlis NJ und Verstovsek S (2014). Myelofibrosis-associated complications: pathogenesis, clinical manifestations, and effects on outcomes. *Int J Gen Med* 7, 89-101.
25. Mullally A, Hood J, Harrison C und Mesa R (2020). Fedratinib in myelofibrosis. *Blood Adv* 4, 1792-1800.
26. Newberry KJ, Patel K, Masarova L, Luthra R, Manshoury T, Jabbour E, Bose P, Daver N, Cortes J, Kantarjian H, et al. (2017). Clonal evolution and outcomes in myelofibrosis after ruxolitinib discontinuation. *Blood* 130, 1125-1131.

27. Novartis Pharma (2020). Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Jakavi® Tabletten. Stand Dezember 2020. Inhaber der Zulassung: Novartis Europharm Limited; Kontaktadresse in Deutschland: Novartis Pharma GmbH, 90327 Nürnberg. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/014060> [Zugriffsdatum: 06.07.2021].
28. Palandri F, Breccia M, Bonifacio M, Polverelli N, Elli EM, Benevolo G, Tiribelli M, Abruzzese E, Iurlo A, Heidel FH, et al. (2020a). Life after ruxolitinib: Reasons for discontinuation, impact of disease phase, and outcomes in 218 patients with myelofibrosis. *Cancer* 26, 1243-1252.
29. Palandri F, Tiribelli M, Breccia M, Bartoletti D, Elli EM, Benevolo G, Martino B, Cavazzini F, Tieghi A, Iurlo A, et al. (2020b). Ruxolitinib Rechallenge in Resistant/Intolerant MF Patients: Frequency, Therapeutic Effects, and Impact on Outcome. *Blood* 136, 49-50.
30. Roaldsnes C, Holst R, Frederiksen H und Ghanima W (2017). Myeloproliferative neoplasms: trends in incidence, prevalence and survival in Norway. *Eur J Haematol* 98, 85-93.
31. Schain F, Vago E, Song C, He J, Liwing J, Löfgren C und Björkholm M (2019). Survival outcomes in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib: A population-based cohort study in Sweden and Norway. *European Journal of Haematology* 103, 614-619.
32. Scherber RM und Mesa RA (2018). Managing myelofibrosis (MF) that "blasts" through: advancements in the treatment of relapsed/refractory and blast-phase MF. *Hematology American Society of Hematology Education Program* 2018, 118-126.
33. Shank K, Dunbar A, Koppikar P, Kleppe M, Teruya-Feldstein J, Csete I, Bhagwat N, Keller M, Kilpivaara O, Michor F, et al. (2020). Mathematical modeling reveals alternative JAK inhibitor treatment in myeloproliferative neoplasms. *Haematologica* 105, e91-e94.
34. Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, Biamonte F, Pardanani A, Pereira A, Finke C, Score J, Gangat N, Mannarelli C, et al. (2013). Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia* 27, 1861-1869.

Nachreichung nach mündlicher Anhörung

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nachfolgend reicht Bristol Myers Squibb die folgenden, in der mündlichen Anhörung vom 26.07.2021 zur Nutzenbewertung von Fedratinib (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) angekündigten und vom G-BA in einer E-Mail vom 27.07.2021 bzw. 28.07.2021 angeforderten zusätzlichen Daten nach:</p> <p>I. Zensierungshäufigkeiten und Zensierungsgründe zu den verwendeten Messinstrumenten (modifizierter MFSAF, EQ-5D-VAS, EORTC QLQ-C30).....134</p> <p>II. Relatives Risiko zum Endpunkt Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF158</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
Nicht zutreffend	<p>I. Zensierungshäufigkeiten und Zensierungsgründe zu den verwendeten Messinstrumenten (modifizierter MFSAF, EQ-5D-VAS, EORTC QLQ-C30)</p> <p>JAKARTA</p> <p><i>Modifizierter MFSAF</i></p> <p>Die Zensierungsgründe und Zensierungshäufigkeiten für die Time-to-Event-Analyse des Endpunkts Symptomansprechen (modifizierter MFSAF) in der Studie JAKARTA sind für die im Dossier vorgelegte Analyse ohne Zensierung bei Crossover in Tabelle 1 dargestellt, für die in der Stellungnahme eingereichte Analyse mit Zensierung bei Crossover in Tabelle 2. Die meisten Patienten wurden zensiert, weil sie zum Ende von Zyklus 6 kein Ereignis hatten (keine Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline).</p> <p>Tabelle 1: Zensierungsgründe und Zensierungshäufigkeiten für die im Dossier vorgelegte Time-to-Event-Analyse, Endpunkt Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ohne Zensierung bei Crossover)</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)																																									
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="background-color: #d3d3d3;">Symptom/TSS-Score Zensierungsgrund</th> <th colspan="2" style="background-color: #d3d3d3;">Zensierungshäufigkeit n/N (%)</th> </tr> <tr> <th style="background-color: #d3d3d3;">400 mg Fedratinib</th> <th style="background-color: #d3d3d3;">Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">TSS¹⁾</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zu Tag 0 (nur eine Baseline-Visite, die 1 Tag vor der Randomisierung stattfand)</td> <td>1/35 (2,9)</td> <td>2/63 (3,2)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)</td> <td>2/35 (5,7)</td> <td>4/63 (6,3)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)</td> <td>7/35 (20,0)</td> <td>20/63 (31,7)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (keine Verbesserung um $\geq 50\%$ bis zum Ende von Zyklus 6)</td> <td>25/35 (71,4)</td> <td>37/63 (58,7)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Nachtschweiß</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zu Tag 0 (nur eine Baseline-Visite, die 1 Tag vor der Randomisierung stattfand)</td> <td>1/31 (3,2)</td> <td>2/55 (3,6)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)</td> <td>19/31 (61,3)</td> <td>26/55 (47,3)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)</td> <td>3/31 (9,7)</td> <td>11/55 (20,0)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (keine Verbesserung um $\geq 50\%$ bis zum Ende von Zyklus 6)</td> <td>8/31 (25,8)</td> <td>16/55 (29,1)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Juckreiz</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zu Tag 0 (nur eine Baseline-Visite, die 1 Tag vor der Randomisierung stattfand)</td> <td>1/47 (2,1)</td> <td>1/65 (1,5)</td> </tr> </tbody> </table>	Symptom/TSS-Score Zensierungsgrund	Zensierungshäufigkeit n/N (%)		400 mg Fedratinib	Placebo	TSS¹⁾			Zensiert zu Tag 0 (nur eine Baseline-Visite, die 1 Tag vor der Randomisierung stattfand)	1/35 (2,9)	2/63 (3,2)	Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	2/35 (5,7)	4/63 (6,3)	Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	7/35 (20,0)	20/63 (31,7)	Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (keine Verbesserung um $\geq 50\%$ bis zum Ende von Zyklus 6)	25/35 (71,4)	37/63 (58,7)	Nachtschweiß			Zensiert zu Tag 0 (nur eine Baseline-Visite, die 1 Tag vor der Randomisierung stattfand)	1/31 (3,2)	2/55 (3,6)	Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	19/31 (61,3)	26/55 (47,3)	Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	3/31 (9,7)	11/55 (20,0)	Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (keine Verbesserung um $\geq 50\%$ bis zum Ende von Zyklus 6)	8/31 (25,8)	16/55 (29,1)	Juckreiz			Zensiert zu Tag 0 (nur eine Baseline-Visite, die 1 Tag vor der Randomisierung stattfand)	1/47 (2,1)	1/65 (1,5)	
Symptom/TSS-Score Zensierungsgrund	Zensierungshäufigkeit n/N (%)																																										
	400 mg Fedratinib	Placebo																																									
TSS¹⁾																																											
Zensiert zu Tag 0 (nur eine Baseline-Visite, die 1 Tag vor der Randomisierung stattfand)	1/35 (2,9)	2/63 (3,2)																																									
Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	2/35 (5,7)	4/63 (6,3)																																									
Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	7/35 (20,0)	20/63 (31,7)																																									
Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (keine Verbesserung um $\geq 50\%$ bis zum Ende von Zyklus 6)	25/35 (71,4)	37/63 (58,7)																																									
Nachtschweiß																																											
Zensiert zu Tag 0 (nur eine Baseline-Visite, die 1 Tag vor der Randomisierung stattfand)	1/31 (3,2)	2/55 (3,6)																																									
Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	19/31 (61,3)	26/55 (47,3)																																									
Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	3/31 (9,7)	11/55 (20,0)																																									
Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (keine Verbesserung um $\geq 50\%$ bis zum Ende von Zyklus 6)	8/31 (25,8)	16/55 (29,1)																																									
Juckreiz																																											
Zensiert zu Tag 0 (nur eine Baseline-Visite, die 1 Tag vor der Randomisierung stattfand)	1/47 (2,1)	1/65 (1,5)																																									

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)	
	Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (keine Verbesserung um $\geq 50\%$ bis zum Ende von Zyklus 6)	24/47 (51,1) 3/47 (6,4) 19/47 (40,4)	31/65 (47,7) 17/65 (26,2) 16/65 (24,6)
	Abdominale Beschwerden Zensiert zu Tag 0 (nur eine Baseline-Visite, die 1 Tag vor der Randomisierung stattfand) Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (keine Verbesserung um $\geq 50\%$ bis zum Ende von Zyklus 6)	1/39 (2,6) 10/39 (25,6) 6/39 (15,4) 22/39 (56,4)	1/60 (1,7) 14/60 (23,3) 17/60 (28,3) 28/60 (46,7)
	Völlegefühl Zensiert zu Tag 0 (nur eine Baseline-Visite, die 1 Tag vor der Randomisierung stattfand) Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (keine	0/38 (0,0) 16/38 (42,1) 6/38 (15,8) 16/38 (42,1)	1/61 (1,6) 18/61 (29,5) 15/61 (24,6) 27/61 (44,3)

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)																																				
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="331 528 857 587">Verbesserung um $\geq 50\%$ bis zum Ende von Zyklus 6)</td> <td data-bbox="857 528 1016 587"></td> <td data-bbox="1016 528 1176 587"></td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="331 587 1176 619">Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 619 857 678">Zensiert zu Tag 0 (nur eine Baseline-Visite, die 1 Tag vor der Randomisierung stattfand)</td> <td data-bbox="857 619 1016 678">1/41 (2,4)</td> <td data-bbox="1016 619 1176 678">1/61 (1,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 678 857 710">Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)</td> <td data-bbox="857 678 1016 710">22/41 (53,7)</td> <td data-bbox="1016 678 1176 710">30/61 (49,2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 710 857 798">Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)</td> <td data-bbox="857 710 1016 798">4/41 (9,8)</td> <td data-bbox="1016 710 1176 798">15/61 (24,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 798 857 917">Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (keine Verbesserung um $\geq 50\%$ bis zum Ende von Zyklus 6)</td> <td data-bbox="857 798 1016 917">14/41 (34,1)</td> <td data-bbox="1016 798 1176 917">15/61 (24,6)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="331 917 1176 949">Muskel-/Knochenschmerzen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 949 857 1008">Zensiert zu Tag 0 (nur eine Baseline-Visite, die 1 Tag vor der Randomisierung stattfand)</td> <td data-bbox="857 949 1016 1008">1/54 (1,9)</td> <td data-bbox="1016 949 1176 1008">1/64 (1,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1008 857 1040">Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)</td> <td data-bbox="857 1008 1016 1040">18/54 (33,3)</td> <td data-bbox="1016 1008 1176 1040">19/64 (29,7)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1040 857 1128">Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)</td> <td data-bbox="857 1040 1016 1128">6/54 (11,1)</td> <td data-bbox="1016 1040 1176 1128">15/64 (23,4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1128 857 1248">Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (keine Verbesserung um $\geq 50\%$ bis zum Ende von Zyklus 6)</td> <td data-bbox="857 1128 1016 1248">29/54 (53,7)</td> <td data-bbox="1016 1128 1176 1248">29/64 (45,3)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="331 1248 1176 1369">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).</td> </tr> </table>	Verbesserung um $\geq 50\%$ bis zum Ende von Zyklus 6)			Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite			Zensiert zu Tag 0 (nur eine Baseline-Visite, die 1 Tag vor der Randomisierung stattfand)	1/41 (2,4)	1/61 (1,6)	Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	22/41 (53,7)	30/61 (49,2)	Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	4/41 (9,8)	15/61 (24,6)	Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (keine Verbesserung um $\geq 50\%$ bis zum Ende von Zyklus 6)	14/41 (34,1)	15/61 (24,6)	Muskel-/Knochenschmerzen			Zensiert zu Tag 0 (nur eine Baseline-Visite, die 1 Tag vor der Randomisierung stattfand)	1/54 (1,9)	1/64 (1,6)	Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	18/54 (33,3)	19/64 (29,7)	Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	6/54 (11,1)	15/64 (23,4)	Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (keine Verbesserung um $\geq 50\%$ bis zum Ende von Zyklus 6)	29/54 (53,7)	29/64 (45,3)	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).			
Verbesserung um $\geq 50\%$ bis zum Ende von Zyklus 6)																																						
Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite																																						
Zensiert zu Tag 0 (nur eine Baseline-Visite, die 1 Tag vor der Randomisierung stattfand)	1/41 (2,4)	1/61 (1,6)																																				
Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	22/41 (53,7)	30/61 (49,2)																																				
Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	4/41 (9,8)	15/61 (24,6)																																				
Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (keine Verbesserung um $\geq 50\%$ bis zum Ende von Zyklus 6)	14/41 (34,1)	15/61 (24,6)																																				
Muskel-/Knochenschmerzen																																						
Zensiert zu Tag 0 (nur eine Baseline-Visite, die 1 Tag vor der Randomisierung stattfand)	1/54 (1,9)	1/64 (1,6)																																				
Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	18/54 (33,3)	19/64 (29,7)																																				
Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	6/54 (11,1)	15/64 (23,4)																																				
Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (keine Verbesserung um $\geq 50\%$ bis zum Ende von Zyklus 6)	29/54 (53,7)	29/64 (45,3)																																				
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).																																						

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)														
	<p>Patienten mit Baseline-Wert 0 wurden zum Tag 1 zensiert. Patienten, die verstarben, die Studie beendeten oder keine Verbesserung um 50 % erreichten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert. Wenn ein Patient im Placebo-Arm ein Cross-over hatte, wurden die Beobachtungen nach Cross-over in die Analyse einbezogen.</p> <p>1) 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, Völlegefühl, Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite und Muskel-/Knochenschmerzen.</p> <p>ITT: Intention-to-Treat; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; TSS: Gesamtsymptomscore.</p> <p>Tabelle 2: Zensierungsgründe und Zensierungshäufigkeiten für die in der Stellungnahme eingereichte Time-to-Event-Analyse, Endpunkt Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mit Zensierung bei Crossover)</p> <table border="1" data-bbox="331 1114 1173 1353"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Symptom/TSS-Score Zensierungsgrund</th> <th colspan="2">Zensierungshäufigkeit n/N (%)</th> </tr> <tr> <th>400 mg Fedratinib</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">TSS¹⁾</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zu Tag 0 (nur eine Baseline-Visite, die 1 Tag vor der Randomisierung stattfand)</td> <td>1/35 (2,9)</td> <td>2/64 (3,1)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)</td> <td>2/35 (5,7)</td> <td>4/64 (6,3)</td> </tr> </tbody> </table>	Symptom/TSS-Score Zensierungsgrund	Zensierungshäufigkeit n/N (%)		400 mg Fedratinib	Placebo	TSS¹⁾			Zensiert zu Tag 0 (nur eine Baseline-Visite, die 1 Tag vor der Randomisierung stattfand)	1/35 (2,9)	2/64 (3,1)	Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	2/35 (5,7)	4/64 (6,3)	
Symptom/TSS-Score Zensierungsgrund	Zensierungshäufigkeit n/N (%)															
	400 mg Fedratinib	Placebo														
TSS¹⁾																
Zensiert zu Tag 0 (nur eine Baseline-Visite, die 1 Tag vor der Randomisierung stattfand)	1/35 (2,9)	2/64 (3,1)														
Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	2/35 (5,7)	4/64 (6,3)														

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)	
	Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Crossover vor Ende von Zyklus 6)	0/35 (0,0)	6/64 (9,4)
	Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	7/35 (20,0)	18/64 (28,1)
	Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (keine Verbesserung um $\geq 50\%$ bis zum Ende von Zyklus 6)	25/35 (71,4)	34/64 (53,1)
	Nachtschweiß		
	Zensiert zu Tag 0 (nur eine Baseline-Visite, die 1 Tag vor der Randomisierung stattfand)	1/31 (3,2)	2/57 (3,5)
	Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	19/31 (61,3)	26/57 (45,6)
	Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Crossover vor Ende von Zyklus 6)	0/31 (0,0)	5/57 (8,8)
	Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	3/31 (9,7)	10/57 (17,5)
	Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (keine Verbesserung um $\geq 50\%$ bis zum Ende von Zyklus 6)	8/31 (25,8)	14/57 (24,6)
	Juckreiz		
	Zensiert zu Tag 0 (nur eine Baseline-Visite, die 1 Tag vor der Randomisierung stattfand)	1/47 (2,1)	1/66 (1,5)
	Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	24/47 (51,1)	31/66 (47,0)

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)	
	Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Crossover vor Ende von Zyklus 6)	0/47 (0,0)	5/66 (7,6)
	Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	3/47 (6,4)	15/66 (22,7)
	Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (keine Verbesserung um $\geq 50\%$ bis zum Ende von Zyklus 6)	19/47 (40,4)	14/66 (21,2)
	Abdominale Beschwerden		
	Zensiert zu Tag 0 (nur eine Baseline-Visite, die 1 Tag vor der Randomisierung stattfand)	1/39 (2,6)	1/62 (1,6)
	Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	10/39 (25,6)	14/62 (22,6)
	Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Crossover vor Ende von Zyklus 6)	0/39 (0,0)	6/62 (9,7)
	Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	6/39 (15,4)	16/62 (25,8)
	Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (keine Verbesserung um $\geq 50\%$ bis zum Ende von Zyklus 6)	22/39 (56,4)	25/62 (40,3)
	Völlegefühl		
	Zensiert zu Tag 0 (nur eine Baseline-Visite, die 1 Tag vor der Randomisierung stattfand)	0/38 (0,0)	1/62 (1,6)
	Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	16/38 (42,1)	18/62 (29,0)

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Crossover vor Ende von Zyklus 6)	0/38 (0,0)	5/62 (8,1)	
	Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	6/38 (15,8)	14/62 (22,6)	
	Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (keine Verbesserung um $\geq 50\%$ bis zum Ende von Zyklus 6)	16/38 (42,1)	24/62 (38,7)	
	Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite			
	Zensiert zu Tag 0 (nur eine Baseline-Visite, die 1 Tag vor der Randomisierung stattfand)	1/41 (2,4)	1/61 (1,6)	
	Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	22/41 (53,7)	30/61 (49,2)	
	Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Crossover vor Ende von Zyklus 6)	0/41 (0,0)	4/61 (6,6)	
	Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	4/41 (9,8)	14/61 (23,0)	
	Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (keine Verbesserung um $\geq 50\%$ bis zum Ende von Zyklus 6)	14/41 (34,1)	12/61 (19,7)	
	Muskel-/Knochenschmerzen			
	Zensiert zu Tag 0 (nur eine Baseline-Visite, die 1 Tag vor der Randomisierung stattfand)	1/54 (1,9)	1/65 (1,5)	
	Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	18/54 (33,3)	19/65 (29,2)	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)									
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="331 528 857 619">Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Crossover vor Ende von Zyklus 6)</td> <td data-bbox="857 528 1016 619">0/54 (0,0)</td> <td data-bbox="1016 528 1176 619">6/65 (9,2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 619 857 710">Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)</td> <td data-bbox="857 619 1016 710">6/54 (11,1)</td> <td data-bbox="1016 619 1176 710">13/65 (20,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 710 857 826">Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (keine Verbesserung um $\geq 50\%$ bis zum Ende von Zyklus 6)</td> <td data-bbox="857 710 1016 826">29/54 (53,7)</td> <td data-bbox="1016 710 1176 826">26/65 (40,0)</td> </tr> </table> <p data-bbox="331 842 1176 949">Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population anhand der für die Auswertung des modifizierten MFSAF geeigneten Population (Modified MFSAF HRQoL-evaluable Population), definiert als alle Patienten der ITT-Population, für die ein Baseline-Wert vorlag (mindestens 5 der 7 Tageswerte in einer Woche).</p> <p data-bbox="331 965 1176 1072">Patienten mit Baseline-Wert 0 wurden zum Tag 1 zensiert. Patienten, die verstarben, die Studie beendeten oder keine Verbesserung um 50 % erreichten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert. Patienten im Placebo-Arm mit Crossover wurden zum Zeitpunkt des Crossovers zensiert.</p> <p data-bbox="331 1088 1176 1195">1) 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, Völlegefühl, Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite und Muskel-/Knochenschmerzen.</p> <p data-bbox="331 1211 1176 1262">ITT: Intention-to-Treat; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; TSS: Gesamtsymptomscore.</p>	Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Crossover vor Ende von Zyklus 6)	0/54 (0,0)	6/65 (9,2)	Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	6/54 (11,1)	13/65 (20,0)	Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (keine Verbesserung um $\geq 50\%$ bis zum Ende von Zyklus 6)	29/54 (53,7)	26/65 (40,0)	
Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Crossover vor Ende von Zyklus 6)	0/54 (0,0)	6/65 (9,2)									
Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	6/54 (11,1)	13/65 (20,0)									
Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (keine Verbesserung um $\geq 50\%$ bis zum Ende von Zyklus 6)	29/54 (53,7)	26/65 (40,0)									

EQ-5D-VAS

Die Zensierungsgründe und Zensierungshäufigkeiten für die Time-to-Event-Analyse des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) in der Studie JAKARTA sind für die im Dossier vorgelegten Analysen (Hauptanalyse: Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 7 mm; Sensitivitätsanalyse: Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 mm) in Tabelle 3 dargestellt, für die in der Stellungnahme eingereichte ergänzende zusätzliche Analyse (Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 15 mm) in Tabelle 4. Die meisten Patienten wurden zensiert, weil sie bis zum Ende von Zyklus 6 kein Ereignis hatten.

Tabelle 3: Zensierungsgründe und Zensierungshäufigkeiten für die im Dossier vorgelegte Time-to-Event-Analyse, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS): Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustandes um ≥ 7 mm (Hauptanalyse) bzw. ≥ 10 mm (Sensitivitätsanalyse) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Analyse Zensierungsgrund	Zensierungshäufigkeit n/N (%)	
	400 mg Fedratinib	Placebo
Hauptanalyse: Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 7 mm gegenüber Baseline		
Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	20/62 (32,3)	26/67 (38,8)
Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (keine Verbesserung um ≥ 7 mm bis zum Ende von Zyklus 6)	42/62 (67,7)	41/67 (61,2)
Sensitivitätsanalyse: Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 mm gegenüber Baseline		

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	20/63 (31,7)	26/68 (38,2)
	Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (keine Verbesserung um ≥ 10 mm bis zum Ende von Zyklus 6)	43/63 (68,3)	42/68 (61,8)
	<p>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 Patienten der ITT-Population, für die ein Baseline-Wert vorlag.</p> <p>Patienten mit Baseline-Wert 0 wurden zum Tag 1 zensiert. Patienten, die verstarben, die Studie beendeten oder keine Verbesserung um 7 mm bzw. 10 mm erreichten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert.</p> <p>EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; ITT: Intention to treat; VAS: visuelle Analogskala</p>		
	<p>Tabelle 4: Zensierungsgründe und Zensierungshäufigkeiten für die in der Stellungnahme eingereichte Time-to-Event-Analyse, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS): Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustandes um ≥ 15 mm (ergänzende zusätzliche Analyse) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel</p>		

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)																							
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 528 857 647" rowspan="2">Analyse Zensierungsgrund</th> <th colspan="2" data-bbox="857 528 1173 587">Zensierungshäufigkeit n/N (%)</th> </tr> <tr> <th data-bbox="857 587 1016 647">400 mg Fedratinib</th> <th data-bbox="1016 587 1173 647">Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="331 647 1173 707">Ergänzende zusätzliche Analyse: Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 15 mm gegenüber Baseline (ergänzende zusätzliche Analyse)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 707 857 799">Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Crossover vor Ende von Zyklus 6)</td> <td data-bbox="857 707 1016 799">0/74 (0,0)</td> <td data-bbox="1016 707 1173 799">9/76 (11,8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 799 857 892">Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)</td> <td data-bbox="857 799 1016 892">20/74 (27,0)</td> <td data-bbox="1016 799 1173 892">26/76 (34,2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 892 857 1007">Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (keine Verbesserung um ≥ 15 mm bis zum Ende von Zyklus 6)</td> <td data-bbox="857 892 1016 1007">54/74 (73,0)</td> <td data-bbox="1016 892 1173 1007">41/76 (53,9)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="331 1007 1173 1342"> <p>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 Patienten der ITT-Population, für die ein Baseline-Wert vorlag.</p> <p>Patienten mit Baseline-Wert 0 wurden zum Tag 1 zensiert. Patienten, die verstarben, die Studie beendeten oder keine Verbesserung um 15 mm erreichten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert. Wenn ein Patient im Placebo-Arm ein Crossover hatte, wurden die Beobachtungen nach Crossover ausgeschlossen. Bei intermittierend fehlenden Werten wird davon ausgegangen, dass sie sich nicht verbessert haben. Monotone fehlende Werte wurden bei der letzten nicht fehlenden Visite zensiert.</p> </td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="331 1342 1173 1370">EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; ITT: Intention to treat; VAS: visuelle Analogskala</td> </tr> </tbody> </table>	Analyse Zensierungsgrund	Zensierungshäufigkeit n/N (%)		400 mg Fedratinib	Placebo	Ergänzende zusätzliche Analyse: Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 15 mm gegenüber Baseline (ergänzende zusätzliche Analyse)			Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Crossover vor Ende von Zyklus 6)	0/74 (0,0)	9/76 (11,8)	Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	20/74 (27,0)	26/76 (34,2)	Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (keine Verbesserung um ≥ 15 mm bis zum Ende von Zyklus 6)	54/74 (73,0)	41/76 (53,9)	<p>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 Patienten der ITT-Population, für die ein Baseline-Wert vorlag.</p> <p>Patienten mit Baseline-Wert 0 wurden zum Tag 1 zensiert. Patienten, die verstarben, die Studie beendeten oder keine Verbesserung um 15 mm erreichten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert. Wenn ein Patient im Placebo-Arm ein Crossover hatte, wurden die Beobachtungen nach Crossover ausgeschlossen. Bei intermittierend fehlenden Werten wird davon ausgegangen, dass sie sich nicht verbessert haben. Monotone fehlende Werte wurden bei der letzten nicht fehlenden Visite zensiert.</p>			EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; ITT: Intention to treat; VAS: visuelle Analogskala			
Analyse Zensierungsgrund	Zensierungshäufigkeit n/N (%)																								
	400 mg Fedratinib	Placebo																							
Ergänzende zusätzliche Analyse: Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 15 mm gegenüber Baseline (ergänzende zusätzliche Analyse)																									
Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Crossover vor Ende von Zyklus 6)	0/74 (0,0)	9/76 (11,8)																							
Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	20/74 (27,0)	26/76 (34,2)																							
Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (keine Verbesserung um ≥ 15 mm bis zum Ende von Zyklus 6)	54/74 (73,0)	41/76 (53,9)																							
<p>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 Patienten der ITT-Population, für die ein Baseline-Wert vorlag.</p> <p>Patienten mit Baseline-Wert 0 wurden zum Tag 1 zensiert. Patienten, die verstarben, die Studie beendeten oder keine Verbesserung um 15 mm erreichten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert. Wenn ein Patient im Placebo-Arm ein Crossover hatte, wurden die Beobachtungen nach Crossover ausgeschlossen. Bei intermittierend fehlenden Werten wird davon ausgegangen, dass sie sich nicht verbessert haben. Monotone fehlende Werte wurden bei der letzten nicht fehlenden Visite zensiert.</p>																									
EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; ITT: Intention to treat; VAS: visuelle Analogskala																									

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)										
	<p>JAKARTA2</p> <p><i>Modifizierter MFSAF</i></p> <p>Die Zensierungsgründe und Zensierungshäufigkeiten für die Time-to-Event-Analyse des Endpunkts Symptomansprechen (modifizierter MFSAF) in der Studie JAKARTA2 sind in Tabelle 5 dargestellt.</p> <p>Tabelle 5: Zensierungsgründe und Zensierungshäufigkeiten für die Time-to-Event-Analyse, Endpunkt Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel</p> <table border="1" data-bbox="331 1046 1173 1345"> <thead> <tr> <th>Symptom/TSS-Score Zensierungsgrund</th> <th>Zensierungshäufigkeit n/N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TSS¹⁾</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)</td> <td>0/50 (0,0)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)</td> <td>17/50 (34,0)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis bis Ende von Zyklus 6)</td> <td>16/50 (32,0)</td> </tr> </tbody> </table>	Symptom/TSS-Score Zensierungsgrund	Zensierungshäufigkeit n/N (%)	TSS¹⁾		Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	0/50 (0,0)	Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	17/50 (34,0)	Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis bis Ende von Zyklus 6)	16/50 (32,0)	
Symptom/TSS-Score Zensierungsgrund	Zensierungshäufigkeit n/N (%)											
TSS¹⁾												
Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	0/50 (0,0)											
Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	17/50 (34,0)											
Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis bis Ende von Zyklus 6)	16/50 (32,0)											

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)																												
	<table border="1"> <tr> <td>Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration</td> <td>17/50 (34,0)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Nachtschweiß</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)</td> <td>12/35 (34,3)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)</td> <td>10/35 (28,6)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis bis Ende von Zyklus 6)</td> <td>5/35 (14,3)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration</td> <td>8/35 (22,9)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Juckreiz</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)</td> <td>29/57 (50,9)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)</td> <td>9/57 (15,8)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis bis Ende von Zyklus 6)</td> <td>6/57 (10,5)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration</td> <td>13/57 (22,8)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Abdominale Beschwerden</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)</td> <td>3/45 (6,7)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)</td> <td>17/45 (37,8)</td> </tr> </table>	Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	17/50 (34,0)	Nachtschweiß		Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	12/35 (34,3)	Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	10/35 (28,6)	Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis bis Ende von Zyklus 6)	5/35 (14,3)	Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	8/35 (22,9)	Juckreiz		Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	29/57 (50,9)	Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	9/57 (15,8)	Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis bis Ende von Zyklus 6)	6/57 (10,5)	Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	13/57 (22,8)	Abdominale Beschwerden		Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	3/45 (6,7)	Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	17/45 (37,8)	
Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	17/50 (34,0)																													
Nachtschweiß																														
Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	12/35 (34,3)																													
Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	10/35 (28,6)																													
Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis bis Ende von Zyklus 6)	5/35 (14,3)																													
Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	8/35 (22,9)																													
Juckreiz																														
Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	29/57 (50,9)																													
Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	9/57 (15,8)																													
Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis bis Ende von Zyklus 6)	6/57 (10,5)																													
Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	13/57 (22,8)																													
Abdominale Beschwerden																														
Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	3/45 (6,7)																													
Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	17/45 (37,8)																													

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)																												
	<table border="1"> <tr> <td>Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis bis Ende von Zyklus 6)</td> <td>11/45 (24,4)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration</td> <td>14/45 (31,1)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Völlegefühl</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)</td> <td>5/41 (12,2)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)</td> <td>14/41 (34,1)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis bis Ende von Zyklus 6)</td> <td>10/41 (24,4)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration</td> <td>12/41 (29,3)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)</td> <td>16/36 (44,4)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)</td> <td>10/36 (27,8)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis bis Ende von Zyklus 6)</td> <td>7/36 (19,4)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration</td> <td>3/36 (8,3)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Muskel-/Knochenschmerzen</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)</td> <td>10/51 (19,6)</td> </tr> </table>	Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis bis Ende von Zyklus 6)	11/45 (24,4)	Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	14/45 (31,1)	Völlegefühl		Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	5/41 (12,2)	Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	14/41 (34,1)	Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis bis Ende von Zyklus 6)	10/41 (24,4)	Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	12/41 (29,3)	Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite		Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	16/36 (44,4)	Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	10/36 (27,8)	Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis bis Ende von Zyklus 6)	7/36 (19,4)	Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	3/36 (8,3)	Muskel-/Knochenschmerzen		Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	10/51 (19,6)	
Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis bis Ende von Zyklus 6)	11/45 (24,4)																													
Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	14/45 (31,1)																													
Völlegefühl																														
Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	5/41 (12,2)																													
Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	14/41 (34,1)																													
Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis bis Ende von Zyklus 6)	10/41 (24,4)																													
Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	12/41 (29,3)																													
Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite																														
Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	16/36 (44,4)																													
Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	10/36 (27,8)																													
Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis bis Ende von Zyklus 6)	7/36 (19,4)																													
Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	3/36 (8,3)																													
Muskel-/Knochenschmerzen																														
Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	10/51 (19,6)																													

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)						
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="327 531 898 619">Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)</td> <td data-bbox="898 531 1178 619">17/51 (33,3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 619 898 707">Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis bis Ende von Zyklus 6)</td> <td data-bbox="898 619 1178 707">14/51 (27,5)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 707 898 770">Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration</td> <td data-bbox="898 707 1178 770">10/51 (19,6)</td> </tr> </table> <p data-bbox="327 770 1178 1230">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). Bei Titration > 400 mg wurden die Patienten zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung zensiert.</p> <p data-bbox="327 935 1178 1038">Patienten mit Baseline-Wert 0 wurden zum Tag 1 zensiert. Patienten, die verstarben, die Studie beendeten oder keine Verbesserung um 50 % erreichten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert. Fehlende Werte nach Baseline wurden als Nicht-Verbesserung gewertet.</p> <p data-bbox="327 1058 1178 1161">1) 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, Völlegefühl, Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite und Muskel-/Knochenschmerzen.</p> <p data-bbox="327 1181 1178 1230">ITT: Intention-to-Treat; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; TSS: Gesamtsymptomscore.</p> <p data-bbox="327 1353 1178 1382"><i>EORTC QLQ-C30</i></p>	Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	17/51 (33,3)	Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis bis Ende von Zyklus 6)	14/51 (27,5)	Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	10/51 (19,6)	
Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	17/51 (33,3)							
Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis bis Ende von Zyklus 6)	14/51 (27,5)							
Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	10/51 (19,6)							

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)										
	<p>Die Zensierungsgründe und Zensierungshäufigkeiten für die Time-to-Event-Analyse des Endpunkts Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen) in der Studie JAKARTA2 sind in Tabelle 6 dargestellt, die Zensierungsgründe und Zensierungshäufigkeiten für die Time-to-Event-Analyse des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen) in Tabelle 7.</p> <p>Tabelle 6: Zensierungsgründe und Zensierungshäufigkeiten für die Time-to-Event-Analyse, Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen): Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel</p> <table border="1" data-bbox="327 1050 1178 1378"> <thead> <tr> <th data-bbox="327 1050 898 1114">Skala Zensierungsgrund</th> <th data-bbox="898 1050 1178 1114">Zensierungshäufigkeit n/N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="327 1114 1178 1145">Erschöpfung</td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 1145 898 1177">Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)</td> <td data-bbox="898 1145 1178 1177">2/23 (8,7)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 1177 898 1262">Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)</td> <td data-bbox="898 1177 1178 1262">5/23 (21,7)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 1262 898 1378">Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden</td> <td data-bbox="898 1262 1178 1378">9/23 (39,1)</td> </tr> </tbody> </table>	Skala Zensierungsgrund	Zensierungshäufigkeit n/N (%)	Erschöpfung		Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/23 (8,7)	Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	5/23 (21,7)	Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden	9/23 (39,1)	
Skala Zensierungsgrund	Zensierungshäufigkeit n/N (%)											
Erschöpfung												
Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/23 (8,7)											
Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	5/23 (21,7)											
Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden	9/23 (39,1)											

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)																						
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="331 528 898 587">Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)</td> <td data-bbox="898 528 1173 587"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 587 898 646">Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration</td> <td data-bbox="898 587 1173 646">7/23 (30,4)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="331 646 1173 679">Übelkeit und Erbrechen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 679 898 713">Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)</td> <td data-bbox="898 679 1173 713">2/66 (3,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 713 898 799">Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)</td> <td data-bbox="898 713 1173 799">9/66 (13,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 799 898 975">Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)</td> <td data-bbox="898 799 1173 975">31/66 (47,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 975 898 1038">Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration</td> <td data-bbox="898 975 1173 1038">24/66 (36,4)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="331 1038 1173 1072">Schmerz</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1072 898 1106">Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)</td> <td data-bbox="898 1072 1173 1106">2/39 (5,1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1106 898 1192">Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)</td> <td data-bbox="898 1106 1173 1192">5/39 (12,8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1192 898 1362">Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)</td> <td data-bbox="898 1192 1173 1362">18/39 (46,2)</td> </tr> </table>	Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)		Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	7/23 (30,4)	Übelkeit und Erbrechen		Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/66 (3,0)	Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	9/66 (13,6)	Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)	31/66 (47,0)	Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	24/66 (36,4)	Schmerz		Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/39 (5,1)	Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	5/39 (12,8)	Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)	18/39 (46,2)	
Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)																								
Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	7/23 (30,4)																							
Übelkeit und Erbrechen																								
Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/66 (3,0)																							
Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	9/66 (13,6)																							
Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)	31/66 (47,0)																							
Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	24/66 (36,4)																							
Schmerz																								
Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/39 (5,1)																							
Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	5/39 (12,8)																							
Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)	18/39 (46,2)																							

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)																								
	<table border="1"> <tr> <td>Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht- fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration</td> <td>14/39 (35,9)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Dyspnoe</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)</td> <td>2/45 (4,4)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)</td> <td>5/45 (11,1)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)</td> <td>22/45 (48,9)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht- fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration</td> <td>16/45 (35,6)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Schlaflosigkeit</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)</td> <td>2/44 (4,5)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)</td> <td>7/44 (15,9)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)</td> <td>23/44 (52,3)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht- fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration</td> <td>12/44 (27,3)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Appetitverlust</td> </tr> </table>	Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht- fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	14/39 (35,9)	Dyspnoe		Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/45 (4,4)	Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	5/45 (11,1)	Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)	22/45 (48,9)	Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht- fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	16/45 (35,6)	Schlaflosigkeit		Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/44 (4,5)	Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	7/44 (15,9)	Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)	23/44 (52,3)	Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht- fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	12/44 (27,3)	Appetitverlust		
Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht- fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	14/39 (35,9)																									
Dyspnoe																										
Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/45 (4,4)																									
Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	5/45 (11,1)																									
Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)	22/45 (48,9)																									
Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht- fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	16/45 (35,6)																									
Schlaflosigkeit																										
Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/44 (4,5)																									
Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	7/44 (15,9)																									
Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)	23/44 (52,3)																									
Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht- fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	12/44 (27,3)																									
Appetitverlust																										

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)																						
	<table border="1"> <tr> <td>Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)</td> <td>2/40 (5,0)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)</td> <td>7/40 (17,5)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)</td> <td>19/40 (47,5)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration</td> <td>12/40 (30,0)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Obstipation</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)</td> <td>2/68 (2,9)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)</td> <td>9/68 (13,2)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)</td> <td>36/68 (52,9)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration</td> <td>21/68 (30,9)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Diarrhoe</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)</td> <td>2/69 (2,9)</td> </tr> </table>	Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/40 (5,0)	Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	7/40 (17,5)	Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)	19/40 (47,5)	Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	12/40 (30,0)	Obstipation		Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/68 (2,9)	Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	9/68 (13,2)	Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)	36/68 (52,9)	Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	21/68 (30,9)	Diarrhoe		Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/69 (2,9)	
Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/40 (5,0)																							
Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	7/40 (17,5)																							
Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)	19/40 (47,5)																							
Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	12/40 (30,0)																							
Obstipation																								
Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/68 (2,9)																							
Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	9/68 (13,2)																							
Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)	36/68 (52,9)																							
Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	21/68 (30,9)																							
Diarrhoe																								
Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/69 (2,9)																							

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)						
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="327 531 898 619">Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)</td> <td data-bbox="898 531 1178 619">9/69 (13,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 619 898 799">Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)</td> <td data-bbox="898 619 1178 799">36/69 (52,2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 799 898 858">Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration</td> <td data-bbox="898 799 1178 858">22/69 (31,9)</td> </tr> </table> <p data-bbox="327 874 1178 978">Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population anhand der für die Auswertung des EORTC QLQ-C30 geeigneten Population (EORTC QLQ-C30 HRQoL-evaluable Population), definiert als alle Patienten, die zu Baseline mindestens 15 der 30 Fragen im EORTC QLQ-C30 beantwortet hatten.</p> <p data-bbox="327 994 1178 1050">Bei Titration > 400 mg wurden die Patienten zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung zensiert.</p> <p data-bbox="327 1066 1178 1145">Patienten, die verstarben, die Studie beendeten oder keine Verbesserung um 10 Punkte erreichten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert. Fehlende Werte nach Baseline wurden als Nicht-Verbesserung gewertet.</p> <p data-bbox="327 1161 1178 1217">EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; ITT: Intention to treat</p> <p data-bbox="327 1281 1178 1383">Tabelle 7: Zensierungsgründe und Zensierungshäufigkeiten für die Time-to-Event-Analyse, Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen): Zeit bis zur</p>	Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	9/69 (13,0)	Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)	36/69 (52,2)	Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	22/69 (31,9)	
Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	9/69 (13,0)							
Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)	36/69 (52,2)							
Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	22/69 (31,9)							

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)																				
	Verbesserung um ≥ 10 Punkte aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel <table border="1" data-bbox="331 612 1173 1390"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 612 898 676">Skala Zensierungsgrund</th> <th data-bbox="898 612 1173 676">Zensierungshäufigkeit n/N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="331 676 1173 703">Globaler Gesundheitsstatus</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 703 898 735">Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)</td> <td data-bbox="898 703 1173 735">2/45 (4,4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 735 898 826">Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)</td> <td data-bbox="898 735 1173 826">8/45 (17,8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 826 898 1002">Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)</td> <td data-bbox="898 826 1173 1002">20/45 (44,4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1002 898 1066">Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration</td> <td data-bbox="898 1002 1173 1066">15/45 (33,3)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="331 1066 1173 1093">Körperliche Funktion</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1093 898 1125">Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)</td> <td data-bbox="898 1093 1173 1125">2/45 (4,4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1125 898 1216">Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)</td> <td data-bbox="898 1125 1173 1216">9/45 (20,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1216 898 1390">Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)</td> <td data-bbox="898 1216 1173 1390">22/45 (48,9)</td> </tr> </tbody> </table>	Skala Zensierungsgrund	Zensierungshäufigkeit n/N (%)	Globaler Gesundheitsstatus		Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/45 (4,4)	Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	8/45 (17,8)	Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)	20/45 (44,4)	Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	15/45 (33,3)	Körperliche Funktion		Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/45 (4,4)	Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	9/45 (20,0)	Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)	22/45 (48,9)	
Skala Zensierungsgrund	Zensierungshäufigkeit n/N (%)																					
Globaler Gesundheitsstatus																						
Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/45 (4,4)																					
Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	8/45 (17,8)																					
Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)	20/45 (44,4)																					
Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	15/45 (33,3)																					
Körperliche Funktion																						
Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/45 (4,4)																					
Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	9/45 (20,0)																					
Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)	22/45 (48,9)																					

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)																								
	<table border="1"> <tr> <td>Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht- fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration</td> <td>12/45 (26,7)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Rollenfunktion</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)</td> <td>2/38 (5,3)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)</td> <td>6/38 (15,8)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)</td> <td>19/38 (50,0)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht- fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration</td> <td>11/38 (28,9)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Emotionale Funktion</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)</td> <td>2/49 (4,1)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)</td> <td>7/49 (14,3)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)</td> <td>24/49 (49,0)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht- fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration</td> <td>16/49 (32,7)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Kognitive Funktion</td> </tr> </table>	Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht- fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	12/45 (26,7)	Rollenfunktion		Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/38 (5,3)	Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	6/38 (15,8)	Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)	19/38 (50,0)	Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht- fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	11/38 (28,9)	Emotionale Funktion		Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/49 (4,1)	Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	7/49 (14,3)	Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)	24/49 (49,0)	Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht- fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	16/49 (32,7)	Kognitive Funktion		
Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht- fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	12/45 (26,7)																									
Rollenfunktion																										
Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/38 (5,3)																									
Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	6/38 (15,8)																									
Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)	19/38 (50,0)																									
Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht- fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	11/38 (28,9)																									
Emotionale Funktion																										
Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/49 (4,1)																									
Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	7/49 (14,3)																									
Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)	24/49 (49,0)																									
Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht- fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	16/49 (32,7)																									
Kognitive Funktion																										

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)																						
	<table border="1"> <tr> <td>Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)</td> <td>2/51 (3,9)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)</td> <td>10/51 (19,6)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)</td> <td>22/51 (43,1)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration</td> <td>17/51 (33,3)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Soziale Funktion</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)</td> <td>2/48 (4,2)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)</td> <td>9/48 (18,8)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)</td> <td>21/48 (43,8)</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration</td> <td>16/48 (33,3)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Finanzielle Schwierigkeiten</td> </tr> <tr> <td>Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)</td> <td>2/73 (2,7)</td> </tr> </table>	Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/51 (3,9)	Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	10/51 (19,6)	Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)	22/51 (43,1)	Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	17/51 (33,3)	Soziale Funktion		Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/48 (4,2)	Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	9/48 (18,8)	Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)	21/48 (43,8)	Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	16/48 (33,3)	Finanzielle Schwierigkeiten		Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/73 (2,7)	
Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/51 (3,9)																							
Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	10/51 (19,6)																							
Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)	22/51 (43,1)																							
Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	17/51 (33,3)																							
Soziale Funktion																								
Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/48 (4,2)																							
Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	9/48 (18,8)																							
Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)	21/48 (43,8)																							
Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	16/48 (33,3)																							
Finanzielle Schwierigkeiten																								
Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/73 (2,7)																							

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)						
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="327 531 898 619">Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)</td> <td data-bbox="898 531 1178 619">10/73 (13,7)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 619 898 799">Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)</td> <td data-bbox="898 619 1178 799">35/73 (47,9)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 799 898 858">Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration</td> <td data-bbox="898 799 1178 858">26/73 (35,6)</td> </tr> </table> <p data-bbox="327 874 1178 978">Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population anhand der für die Auswertung des EORTC QLQ-C30 geeigneten Population (EORTC QLQ-C30 HRQoL-evaluable Population), definiert als alle Patienten, die zu Baseline mindestens 15 der 30 Fragen im EORTC QLQ-C30 beantwortet hatten.</p> <p data-bbox="327 994 1178 1050">Bei Titration > 400 mg wurden die Patienten zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung zensiert.</p> <p data-bbox="327 1066 1178 1145">Patienten, die verstarben, die Studie beendeten oder keine Verbesserung um 10 Punkte erreichten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert. Fehlende Werte nach Baseline wurden als Nicht-Verbesserung gewertet.</p> <p data-bbox="327 1161 1178 1209">EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; ITT: Intention to treat</p>	Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	10/73 (13,7)	Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)	35/73 (47,9)	Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	26/73 (35,6)	
Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	10/73 (13,7)							
Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um ≥ 10 Punkte)	35/73 (47,9)							
Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	26/73 (35,6)							
Nicht zutreffend	<p data-bbox="327 1230 1178 1302">II.Relatives Risiko zum Endpunkt Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF</p> <p data-bbox="327 1318 1178 1382">Die Ergebnisse für das relative Risiko einer Reduktion im Gesamtsymptomscore (TSS) des modifizierten MFSAF bzw.</p>	<p data-bbox="1200 1214 2083 1286"><i>Milzansprechen mittels MRT/CT; Symptomansprechen mittels modifizierten MSAF</i></p> <p data-bbox="1200 1302 2083 1342">[...]</p>						

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)																											
	<p>jedem einzelnen Item um $\geq 50\%$ zum Ende von Behandlungszyklus 6 gegenüber Baseline in der Studie JAKARTA sind in Tabelle 8 dargestellt.</p> <p>Sowohl im TSS als auch in jedem einzelnen Item des MFSAF zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Fedratinib, beim TSS mit einem relativen Risiko von 4,68 (95%-KI: [2,21; 9,92]; $p < 0,0001$).</p> <p>Tabelle 8: Symptomansprechen ($\geq 50\%$ Reduktion im TSS bzw. im jeweiligen Item) mittels modifiziertem MFSAF zum Ende von Behandlungszyklus 6 in der Studie JAKARTA</p> <table border="1" data-bbox="327 979 1178 1375"> <thead> <tr> <th>Studie JAKARTA Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF</th> <th>400 mg Fedratinib N = 96</th> <th>Placebo N = 96</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Symptomansprechrates ($\geq 50\%$ Reduktion im TSS) am Ende von Zyklus 6</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>n/N (%)</td> <td>36/89 (40,4)</td> <td>7/81 (8,6)</td> </tr> <tr> <td>[95%-KI]²⁾</td> <td>[30,2; 51,4]</td> <td>[3,5; 17,0]</td> </tr> <tr> <td>Unterschied in den Anteilen [95%-KI]³⁾</td> <td colspan="2">31,8 [19,9; 43,7]</td> </tr> <tr> <td>Relatives Risiko [95%-KI]³⁾</td> <td colspan="2">4,68 [2,21; 9,92]</td> </tr> <tr> <td>p-Wert³⁾</td> <td colspan="2">< 0,0001</td> </tr> <tr> <td>Nachtschweiß, Symptomansprechrates ($\geq 50\%$ Reduktion) am Ende von Zyklus 6</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>n/N (%)</td> <td>42/72 (58,3)</td> <td>13/59 (22,0)</td> </tr> </tbody> </table>	Studie JAKARTA Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF	400 mg Fedratinib N = 96	Placebo N = 96	Symptomansprechrates ($\geq 50\%$ Reduktion im TSS) am Ende von Zyklus 6			n/N (%)	36/89 (40,4)	7/81 (8,6)	[95%-KI] ²⁾	[30,2; 51,4]	[3,5; 17,0]	Unterschied in den Anteilen [95%-KI] ³⁾	31,8 [19,9; 43,7]		Relatives Risiko [95%-KI] ³⁾	4,68 [2,21; 9,92]		p-Wert ³⁾	< 0,0001		Nachtschweiß, Symptomansprechrates ($\geq 50\%$ Reduktion) am Ende von Zyklus 6			n/N (%)	42/72 (58,3)	13/59 (22,0)	<p>Der zur Abfrage des Symptomansprechens verwendete modifizierte MFSAF (Mylofibrosis Symptom Assessment Form) umfasst sechs Items zu den krankheitsspezifischen Symptomen „Nachtschweiß“, „Juckreiz (Pruritus)“, „abdominale Beschwerden“, „Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite“, „Völlegefühl sowie Knochen- oder Muskelschmerzen“. Operationalisiert war der Endpunkt als eine Reduktion $\geq 50\%$ des Gesamtsymptomwertes (TSS). Der MFSAF wurde bereits im Nutzenbewertungsverfahren zu Ruxolitinib (Beschluss vom 6. November 2014) als valides Instrument zur Erhebung der Symptome im vorliegenden Anwendungsgebiet eingestuft.</p> <p>Eine lang anhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome und Verbesserung der Lebensqualität wird als patientenrelevant erachtet.</p> <p>[...]</p> <p>Gleichzeitig lag ein statistisch signifikanter Vorteil für die mit Fedratinib behandelten Patienten im Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF sowohl in der Symptomansprechrates operationalisiert als $\geq 50\%$ Reduktion im TSS am Ende von Zyklus 6 als auch in den Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline vor. Die</p>
Studie JAKARTA Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF	400 mg Fedratinib N = 96	Placebo N = 96																											
Symptomansprechrates ($\geq 50\%$ Reduktion im TSS) am Ende von Zyklus 6																													
n/N (%)	36/89 (40,4)	7/81 (8,6)																											
[95%-KI] ²⁾	[30,2; 51,4]	[3,5; 17,0]																											
Unterschied in den Anteilen [95%-KI] ³⁾	31,8 [19,9; 43,7]																												
Relatives Risiko [95%-KI] ³⁾	4,68 [2,21; 9,92]																												
p-Wert ³⁾	< 0,0001																												
Nachtschweiß, Symptomansprechrates ($\geq 50\%$ Reduktion) am Ende von Zyklus 6																													
n/N (%)	42/72 (58,3)	13/59 (22,0)																											

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)																																																																		
	<table border="1"> <tr> <td>[95-%-KI]²⁾</td> <td>[46,1, 69,8]</td> <td>[12,3; 34,7]</td> </tr> <tr> <td>Unterschied in den Anteilen [95-%-KI]³⁾</td> <td colspan="2">36,3 [20,8; 51,8]</td> </tr> <tr> <td>Relatives Risiko [95-%-KI]³⁾</td> <td colspan="2">2,65 [1,58; 4,44]</td> </tr> <tr> <td>p-Wert³⁾</td> <td colspan="2">< 0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Juckreiz, Symptomansprechrte (≥ 50 % Reduktion) am Ende von Zyklus 6</td> </tr> <tr> <td>n/N (%)</td> <td>26/67 (38,8)</td> <td>11/54 (20,4)</td> </tr> <tr> <td>[95-%-KI]²⁾</td> <td>[27,1; 51,5]</td> <td>[10,6; 33,5]</td> </tr> <tr> <td>Unterschied in den Anteilen [95-%-KI]³⁾</td> <td colspan="2">18,4 [2,6; 34,3]</td> </tr> <tr> <td>Relatives Risiko [95-%-KI]³⁾</td> <td colspan="2">1,91 [1,04; 3,50]</td> </tr> <tr> <td>p-Wert³⁾</td> <td colspan="2">0,0293</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Abdominale Beschwerden, Symptomansprechrte (≥ 50 % Reduktion) am Ende von Zyklus 6</td> </tr> <tr> <td>n/N (%)</td> <td>33/81 (40,7)</td> <td>11/71 (15,5)</td> </tr> <tr> <td>[95-%-KI]²⁾</td> <td>[29,9; 52,2]</td> <td>[8,0; 26,0]</td> </tr> <tr> <td>Unterschied in den Anteilen [95-%-KI]³⁾</td> <td colspan="2">25,2 [11,6; 38,9]</td> </tr> <tr> <td>Relatives Risiko [95-%-KI]³⁾</td> <td colspan="2">2,63 [1,44; 4,81]</td> </tr> <tr> <td>p-Wert³⁾</td> <td colspan="2">0,0006</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Völlegefühl, Symptomansprechrte (≥ 50 % Reduktion) am Ende von Zyklus 6</td> </tr> <tr> <td>n/N (%)</td> <td>38/75 (50,7)</td> <td>12/67 (17,9)</td> </tr> <tr> <td>[95-%-KI]²⁾</td> <td>[38,9; 62,4]</td> <td>[9,6; 29,2]</td> </tr> <tr> <td>Unterschied in den Anteilen [95-%-KI]³⁾</td> <td colspan="2">32,8 [18,2; 47,3]</td> </tr> <tr> <td>Relatives Risiko [95-%-KI]³⁾</td> <td colspan="2">2,83 [1,62; 4,95]</td> </tr> <tr> <td>p-Wert³⁾</td> <td colspan="2">< 0,0001</td> </tr> </table>	[95-%-KI] ²⁾	[46,1, 69,8]	[12,3; 34,7]	Unterschied in den Anteilen [95-%-KI] ³⁾	36,3 [20,8; 51,8]		Relatives Risiko [95-%-KI] ³⁾	2,65 [1,58; 4,44]		p-Wert ³⁾	< 0,0001		Juckreiz, Symptomansprechrte (≥ 50 % Reduktion) am Ende von Zyklus 6			n/N (%)	26/67 (38,8)	11/54 (20,4)	[95-%-KI] ²⁾	[27,1; 51,5]	[10,6; 33,5]	Unterschied in den Anteilen [95-%-KI] ³⁾	18,4 [2,6; 34,3]		Relatives Risiko [95-%-KI] ³⁾	1,91 [1,04; 3,50]		p-Wert ³⁾	0,0293		Abdominale Beschwerden, Symptomansprechrte (≥ 50 % Reduktion) am Ende von Zyklus 6			n/N (%)	33/81 (40,7)	11/71 (15,5)	[95-%-KI] ²⁾	[29,9; 52,2]	[8,0; 26,0]	Unterschied in den Anteilen [95-%-KI] ³⁾	25,2 [11,6; 38,9]		Relatives Risiko [95-%-KI] ³⁾	2,63 [1,44; 4,81]		p-Wert ³⁾	0,0006		Völlegefühl, Symptomansprechrte (≥ 50 % Reduktion) am Ende von Zyklus 6			n/N (%)	38/75 (50,7)	12/67 (17,9)	[95-%-KI] ²⁾	[38,9; 62,4]	[9,6; 29,2]	Unterschied in den Anteilen [95-%-KI] ³⁾	32,8 [18,2; 47,3]		Relatives Risiko [95-%-KI] ³⁾	2,83 [1,62; 4,95]		p-Wert ³⁾	< 0,0001		<p>Responderanalysen zeigen diesen Vorteil unter Fedratinib sowohl in Bezug auf den Gesamtsymptomwert TSS als auch in allen Einzelkomponenten außer „Muskel-/Knochenschmerzen“.</p> <p>Der Vorteil im Milzansprechen verbunden mit einem Vorteil im Symptomansprechen wird als deutliche, klinisch relevante Verbesserung gewertet.</p>
[95-%-KI] ²⁾	[46,1, 69,8]	[12,3; 34,7]																																																																		
Unterschied in den Anteilen [95-%-KI] ³⁾	36,3 [20,8; 51,8]																																																																			
Relatives Risiko [95-%-KI] ³⁾	2,65 [1,58; 4,44]																																																																			
p-Wert ³⁾	< 0,0001																																																																			
Juckreiz, Symptomansprechrte (≥ 50 % Reduktion) am Ende von Zyklus 6																																																																				
n/N (%)	26/67 (38,8)	11/54 (20,4)																																																																		
[95-%-KI] ²⁾	[27,1; 51,5]	[10,6; 33,5]																																																																		
Unterschied in den Anteilen [95-%-KI] ³⁾	18,4 [2,6; 34,3]																																																																			
Relatives Risiko [95-%-KI] ³⁾	1,91 [1,04; 3,50]																																																																			
p-Wert ³⁾	0,0293																																																																			
Abdominale Beschwerden, Symptomansprechrte (≥ 50 % Reduktion) am Ende von Zyklus 6																																																																				
n/N (%)	33/81 (40,7)	11/71 (15,5)																																																																		
[95-%-KI] ²⁾	[29,9; 52,2]	[8,0; 26,0]																																																																		
Unterschied in den Anteilen [95-%-KI] ³⁾	25,2 [11,6; 38,9]																																																																			
Relatives Risiko [95-%-KI] ³⁾	2,63 [1,44; 4,81]																																																																			
p-Wert ³⁾	0,0006																																																																			
Völlegefühl, Symptomansprechrte (≥ 50 % Reduktion) am Ende von Zyklus 6																																																																				
n/N (%)	38/75 (50,7)	12/67 (17,9)																																																																		
[95-%-KI] ²⁾	[38,9; 62,4]	[9,6; 29,2]																																																																		
Unterschied in den Anteilen [95-%-KI] ³⁾	32,8 [18,2; 47,3]																																																																			
Relatives Risiko [95-%-KI] ³⁾	2,83 [1,62; 4,95]																																																																			
p-Wert ³⁾	< 0,0001																																																																			

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)																																							
<table border="1"> <tr> <td colspan="3">Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite, Symptomansprechrte (≥ 50 % Reduktion) am Ende von Zyklus 6</td> </tr> <tr> <td>n/N (%)</td> <td>29/69 (42,0)</td> <td>13/55 (23,6)</td> </tr> <tr> <td>[95-%-KI]²⁾</td> <td>[30,2; 54,5]</td> <td>[13,2; 37,0]</td> </tr> <tr> <td>Unterschied in den Anteilen [95-%-KI]³⁾</td> <td colspan="2">18,4 [2,2; 34,6]</td> </tr> <tr> <td>Relatives Risiko [95-%-KI]³⁾</td> <td colspan="2">1,78 [1,03; 3,08]</td> </tr> <tr> <td>p-Wert³⁾</td> <td colspan="2">0,0323</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Muskel-/Knochenschmerzen, Symptomansprechrte (≥ 50 % Reduktion) am Ende von Zyklus 6</td> </tr> <tr> <td>n/N (%)</td> <td>24/73 (32,9)</td> <td>9/66 (13,6)</td> </tr> <tr> <td>[95-%-KI]²⁾</td> <td>[22,3; 44,9]</td> <td>[6,4; 24,3]</td> </tr> <tr> <td>Unterschied in den Anteilen [95-%-KI]³⁾</td> <td colspan="2">19,2 [5,7; 32,8]</td> </tr> <tr> <td>Relatives Risiko [95-%-KI]³⁾</td> <td colspan="2">2,41 [1,21; 4,81]</td> </tr> <tr> <td>p-Wert³⁾</td> <td colspan="2">0,0080</td> </tr> <tr> <td colspan="3"> <p>Die Auswertung erfolgte auf Grundlage einer a priori definierten Auswertungspopulation auf Basis der MFSAF-Analysepopulation (N = 170): Entspricht der ITT-Population mit einem Baseline-Wert. Folgende Personen wurden in der MFSAF-Population nicht berücksichtigt: Personen mit einem fehlenden TSS zu Baseline (Fedratinib: n = 5; Placebo: n = 11) und Personen mit einem TSS = 0 zu Baseline (Fedratinib: n = 2; Placebo: n = 4). Personen mit fehlendem Wert am Ende von Zyklus 6 wurden als Non-Responder gewertet. Für Personen im Placebo-Arm, die ein Crossover hatten, werden nur die Daten vor dem Crossover berücksichtigt.</p> <p>1) 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, Völlegefühl, Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite und Muskel-/Knochenschmerzen.</p> </td> </tr> </table>			Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite, Symptomansprechrte (≥ 50 % Reduktion) am Ende von Zyklus 6			n/N (%)	29/69 (42,0)	13/55 (23,6)	[95-%-KI] ²⁾	[30,2; 54,5]	[13,2; 37,0]	Unterschied in den Anteilen [95-%-KI] ³⁾	18,4 [2,2; 34,6]		Relatives Risiko [95-%-KI] ³⁾	1,78 [1,03; 3,08]		p-Wert ³⁾	0,0323		Muskel-/Knochenschmerzen, Symptomansprechrte (≥ 50 % Reduktion) am Ende von Zyklus 6			n/N (%)	24/73 (32,9)	9/66 (13,6)	[95-%-KI] ²⁾	[22,3; 44,9]	[6,4; 24,3]	Unterschied in den Anteilen [95-%-KI] ³⁾	19,2 [5,7; 32,8]		Relatives Risiko [95-%-KI] ³⁾	2,41 [1,21; 4,81]		p-Wert ³⁾	0,0080		<p>Die Auswertung erfolgte auf Grundlage einer a priori definierten Auswertungspopulation auf Basis der MFSAF-Analysepopulation (N = 170): Entspricht der ITT-Population mit einem Baseline-Wert. Folgende Personen wurden in der MFSAF-Population nicht berücksichtigt: Personen mit einem fehlenden TSS zu Baseline (Fedratinib: n = 5; Placebo: n = 11) und Personen mit einem TSS = 0 zu Baseline (Fedratinib: n = 2; Placebo: n = 4). Personen mit fehlendem Wert am Ende von Zyklus 6 wurden als Non-Responder gewertet. Für Personen im Placebo-Arm, die ein Crossover hatten, werden nur die Daten vor dem Crossover berücksichtigt.</p> <p>1) 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, Völlegefühl, Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite und Muskel-/Knochenschmerzen.</p>		
Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite, Symptomansprechrte (≥ 50 % Reduktion) am Ende von Zyklus 6																																									
n/N (%)	29/69 (42,0)	13/55 (23,6)																																							
[95-%-KI] ²⁾	[30,2; 54,5]	[13,2; 37,0]																																							
Unterschied in den Anteilen [95-%-KI] ³⁾	18,4 [2,2; 34,6]																																								
Relatives Risiko [95-%-KI] ³⁾	1,78 [1,03; 3,08]																																								
p-Wert ³⁾	0,0323																																								
Muskel-/Knochenschmerzen, Symptomansprechrte (≥ 50 % Reduktion) am Ende von Zyklus 6																																									
n/N (%)	24/73 (32,9)	9/66 (13,6)																																							
[95-%-KI] ²⁾	[22,3; 44,9]	[6,4; 24,3]																																							
Unterschied in den Anteilen [95-%-KI] ³⁾	19,2 [5,7; 32,8]																																								
Relatives Risiko [95-%-KI] ³⁾	2,41 [1,21; 4,81]																																								
p-Wert ³⁾	0,0080																																								
<p>Die Auswertung erfolgte auf Grundlage einer a priori definierten Auswertungspopulation auf Basis der MFSAF-Analysepopulation (N = 170): Entspricht der ITT-Population mit einem Baseline-Wert. Folgende Personen wurden in der MFSAF-Population nicht berücksichtigt: Personen mit einem fehlenden TSS zu Baseline (Fedratinib: n = 5; Placebo: n = 11) und Personen mit einem TSS = 0 zu Baseline (Fedratinib: n = 2; Placebo: n = 4). Personen mit fehlendem Wert am Ende von Zyklus 6 wurden als Non-Responder gewertet. Für Personen im Placebo-Arm, die ein Crossover hatten, werden nur die Daten vor dem Crossover berücksichtigt.</p> <p>1) 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, Völlegefühl, Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite und Muskel-/Knochenschmerzen.</p>																																									

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	<p>2) Das 95%-KI wurde mittels Clopper-Pearson-Methode bestimmt.</p> <p>3) Der Unterschied in den Anteilen und sein 95%-KI, das relative Risiko und sein 95%-KI sowie der p-Wert wurden basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test für den Vergleich von Fedratinib 400 mg mit Placebo berechnet.</p> <p>ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; SAP: Statistischer Analyseplan; TSS: Gesamtsymptomscore.</p>	

Literaturverzeichnis

Keine Quellen zitiert.

5.2 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	05. Juli 2021
Stellungnahme zu	Fedratinib (Inrebic®)
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V von Fedratinib (Inrebic®) in dem therapeutischen Gebiet chronisch myeloproliferative Erkrankung (Primäre Myelofibrose [PMF], Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose [Post-PV-MF], Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose [Post-ET-MF]) durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). AbbVie forscht in diesem Indikationsgebiet; daher betrifft die Zulassung und Dossierbewertung von Fedratinib auch AbbVie.</p> <p>Fedratinib (Inrebic®) ist seit dem 8. Februar 2021 in Deutschland für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden, als Orphan Drug zugelassen.</p> <p>Die Nutzenbewertung wurde auf Basis der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, dreiarmigen pivotalen Phase III-Studie JAKARTA und der multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-II-Studie JAKARTA 2 durchgeführt.</p> <p>Die Studie JAKARTA untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Fedratinib (400 mg/Tag und 500 mg/Tag) bei Personen mit Intermediärrisiko-2 oder Hochrisiko PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit Splenomegalie, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt waren. Ein Therapiewechsel für die Patienten in der Placebo-Gruppe war nach Beendigung von 6 Behandlungszyklen oder bei Krankheitsprogress vor Beendigung der 6 Behandlungszyklen möglich.</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Studie JAKARTA 2 untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Fedratinib (400 mg/Tag) bei Personen mit Intermediärrisiko-1 mit Symptomen, Intermediärrisiko-2 oder Hochrisiko PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die zuvor mit Ruxolitinib behandelt wurden.</p> <p>In der Zusammenfassung der Nutzenbewertung stellt der G-BA die Studienergebnisse der beiden o.g. Studien zum Endpunkt Gesamtmortalität, zum Endpunkt Symptomansprechen (Morbidität) mittels modifiziertem Fragebogen Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF) – Verbesserung um 50 % im Total Symptom Score (TSS) und zur Sicherheit dar.</p> <p>Nachfolgend werden in der Stellungnahme von AbbVie die folgenden Sachverhalte erörtert:</p> <p>1. Patienten mit Myelofibrose unter Behandlung mit Ruxolitinib – hoher Stellenwert der bisher einzigen zugelassenen Therapieoption Ruxolitinib in der Versorgung</p> <p>AbbVie stimmt dem pU zu, dass in der Indikation PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF die Patienten mit Splenomegalie oder krankheitsbedingten Symptomen, die nicht für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet sind, standardgemäß mit der bisher einzigen, unabhängig vom Risikoprofil in Europa zugelassenen medikamentösen Therapieoption Ruxolitinib, behandelt werden. Dies entspricht der Empfehlung der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) zur PMF (1).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ruxolitinib konnte einen statistisch signifikanten Überlebenszeitvorteil in einer post-hoc-Analyse der beiden Phase III Zulassungsstudien COMFORT I und COMFORT II gegenüber Placebo bzw. best-verfügbare Therapie (Best Available Therapy [BAT]) nach Wahl des Arztes zeigen (2-4).</p> <p>Auch bei Patienten, die bereits mit Ruxolitinib behandelt worden sind, bestätigen aktuelle Studien und Real-World-Evidence-Daten, dass eine erneute Behandlung mit Ruxolitinib erfolgen kann, da hier ein erneutes Ansprechen inklusive Symptomlinderung und Verlängerung des Gesamtüberlebens möglich ist (5-8).</p> <p>AbbVie stimmt den Aussagen des pU zum Stellenwert von Ruxolitinib zu, dass ein erneutes Ansprechen nach einer Behandlungspause durch einen reversiblen Resistenzmechanismus bzw. durch Re-Sensibilisierung erfolgt (9, 10). Auch in Studien wird daher überwiegend Ruxolitinib im Vergleichsarm BAT als Therapie ausgewählt (7, 11), z.B. in der Studie SIMPLIFY-2 zu 89% bei Patienten, die schon mit Ruxolitinib vorbehandelt waren (7).</p> <p>2. Anerkennung der Patientenrelevanz und Validität des Endpunktes Milzansprechrates – Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$</p> <p>Die progressive Vergrößerung der Milz (Splenomegalie), die bereits bei etwa 80 % der Patienten zum Diagnosezeitpunkt vorliegt (1), ist ein charakteristisches Hauptmerkmal der Myelofibrose und ist mit einer Vielzahl für den Patienten belastenden, klinisch relevanten und häufig vorkommenden Symptomen assoziiert. Diese sind konstitutionelle Symptome (Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsverlust), abdominale</p>	<p><i>Milzansprechen mittels MRT/CT; Symptomansprechen mittels modifizierten MSAF</i></p> <p>In der Studie JAKARTA stellte das Milzansprechen den primären Endpunkt dar. Dieses war definiert als Anteil der Patienten mit einer Milzvolumenreduktion um $\geq 35\%$ gemessen mittels MRT oder CT am Ende von Zyklus 6. 4 Wochen später erfolgte eine erneute Messung mittels MRT/CT zur Bestätigung der Milzansprechrates $\geq 35\%$. Vonseiten der klinischen Experten wurde im Rahmen des</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Schmerzen, Fatigue, vorzeitiges Völlegefühl, Ischämie und schmerzhaftes Milzinfarkte (12-14). Des Weiteren kommt es bei Myelofibrose-Patienten häufig zu Zytopenien, die mit der Splenomegalie und Symptomen, wie Fatigue, Knochenschmerzen und einer Blutungsneigung einhergehen (1, 13, 15).</p> <p>Die Vergrößerung der Milz ist für den Patienten somit direkt spürbar, wirkt sich zudem auf die Lebensqualität der Patienten unmittelbar aus und führt somit zu einer Einschränkung der Tätigkeiten im alltäglichen Leben (16, 17).</p> <p>Die Reduktion der Milzgröße geht somit mit der Verminderung der Symptomlast und der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher und steht im Zusammenhang mit einem verlängerten Gesamtüberleben (2, 4, 18, 19). Folglich sieht AbbVie eine Reduktion des pathologisch vergrößerten Milzvolumen unmittelbar als einen eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt.</p>	<p>Stellungnahmeverfahrens darauf verwiesen, dass in der klinischen Praxis das Milzansprechen vornehmlich durch Palpation ermittelt wird.</p> <p>Der zur Abfrage des Symptomansprechens verwendete modifizierte MFSAF (Mylofibrosis Symptom Assessment Form) umfasst sechs Items zu den krankheitsspezifischen Symptomen „Nachtschweiß“, „Juckreiz (Pruritus)“, „abdominale Beschwerden“, „Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite“, „Völlegefühl sowie Knochen- oder Muskelschmerzen“. Operationalisiert war der Endpunkt als eine Reduktion $\geq 50\%$ des Gesamtsymptomwertes (TSS). Der MFSAF wurde bereits im Nutzenbewertungsverfahren zu Ruxolitinib (Beschluss vom 6. November 2014) als valides Instrument zur Erhebung der Symptome im vorliegenden Anwendungsgebiet eingestuft.</p> <p>Eine lang anhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome und Verbesserung der Lebensqualität wird als patientenrelevant erachtet.</p>

Literaturverzeichnis

1. Griesshammer M, Baerlocher GM, Döhner K, Gisslinger H, Koschmieder S, Petrides PE, et al. DGHO Leitlinie - Primäre Myelofibrose (PMF). 2018.
2. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(9):799-807.
3. Harrison C, Kiladjian J-J, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, et al. JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(9):787-98.
4. Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, Cervantes F, et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):156.
5. Palandri F, Tiribelli M, Breccia M, Bartoletti D, Elli EM, Benevolo G, et al. Ruxolitinib rechallenge in resistant or intolerant patients with myelofibrosis: Frequency, therapeutic effects, and impact on outcome. *Cancer*. 2021.
6. Harrison CN, Schaap N, Mesa RA. Management of myelofibrosis after ruxolitinib failure. *Annals of hematology*. 2020;99(6):1177-91.
7. Gerds A, Su D, Martynova A, Pannell B, Mukherjee S, O'Neill C, et al. Ruxolitinib Rechallenge Can Improve Constitutional Symptoms and Splenomegaly in Patients With Myelofibrosis: A Case Series. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18(11):e463-e8.
8. Pemmaraju N, Yu J, Parasuraman S, Paranagama D, Kish J, Visaria J, et al. Ruxolitinib (RUX) retreatment in patients (Pts) with myelofibrosis (MF): Real-world evidence on pt characteristics and outcomes. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15_suppl):e19535-e.
9. Bhagwat N, Levine RL, Koppikar P. Sensitivity and resistance of JAK2 inhibitors to myeloproliferative neoplasms. *Int J Hematol*. 2013;97(6):695-702.
10. Koppikar P, Bhagwat N, Kilpivaara O, Manshour T, Adli M, Hricik T, et al. Heterodimeric JAK-STAT activation as a mechanism of persistence to JAK2 inhibitor therapy. *Nature*. 2012;489(7414):155-9.
11. Mascarenhas J, Hoffman R, Talpaz M, Gerds AT, Stein B, Gupta V, et al. Pacritinib vs Best Available Therapy, Including Ruxolitinib, in Patients With Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(5):652-9.
12. Mesa R, Nagorney DS, Schwager S, Allred J, Tefferi A. 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):361-70.
13. Mughal TI, Vaddi K, Sarlis NJ, Verstovsek S. Myelofibrosis-associated complications: pathogenesis, clinical manifestations, and effects on outcomes. *Int J Gen Med*. 2014;7:89-101.
14. Mitra D, Kaye JA, Piccoro LT, Brown J, Reith K, Mughal TI, et al. Symptom burden and splenomegaly in patients with myelofibrosis in the United States: a retrospective medical record review. *Cancer Med*. 2013;2(6):889-98.
15. Kaifie A, Kirschner M, Wolf D, Maintz C, Hänel M, Gattermann N, et al. Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): analysis from the German SAL-MPN-registry. *J Hematol Oncol*. 2016;9(18).

16. Mesa R, Miller CB, Thyne M, Mangan J, Goldberger S, Fazal S, et al. Myeloproliferative neoplasms (MPNs) have a significant impact on patients' overall health and productivity: the MPN Landmark survey. *BMC Cancer*. 2016;16:167.
17. Harrison CN, Koschmieder S, Foltz L, Guglielmelli P, Flindt T, Koehler M, et al. The impact of myeloproliferative neoplasms (MPNs) on patient quality of life and productivity: results from the international MPN Landmark survey. *Annals of hematology*. 2017;96(10):1653-65.
18. Vannucchi AM, Kantarjian HM, Kiladjian JJ, Gotlib J, Cervantes F, Mesa RA, et al. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Haematologica*. 2015;100(9):1139-45.
19. Verstovsek S, Kantarjian HM, Estrov Z, Cortes JE, Thomas DA, Kadia T, et al. Long-term outcomes of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib: survival advantage in comparison to matched historical controls. *Blood*. 2012;120(6):1202-9.

5.3 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	06. Juli 2021
Stellungnahme zu	Fedratinib/Inrebic
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Novartis Pharma GmbH*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Rahmen des Bewertungsverfahrens wurde am 15. Juni 2021 das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) sowie die Nutzenbewertung des G-BA zu Fedratinib, als Therapie zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen 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, veröffentlicht.</p> <p>Im Dossier führt der pU aus, dass Fedratinib einen therapeutischen Bedarf für Patienten mit einem Thrombozytenspiegel unter $100 \times 10^9/l$ deckt und weist in seiner Begründung darauf hin, dass Ruxolitinib bei Patienten mit einem Thrombozytenspiegel zwischen 50 und $100 \times 10^9/l$ nur mit verringerter Startdosis eingesetzt werden kann. Das Milz- und Symptomansprechen mit Ruxolitinib ist daher nach Ansicht des pU bei diesen Patienten geringer, bei gleichzeitig höheren Therapieabbruchraten [1].</p> <p>Diesbezüglich möchte Novartis im Rahmen dieser Stellungnahme zunächst auf den exakten Wortlaut in der aktuellen Fachinformation von Ruxolitinib hinweisen. Bezüglich der empfohlenen Dosisanpassungen bei Patienten mit reduzierten Thrombozytenzahlen lautet die Empfehlung unter Punkt 4.2: „Wenn die Thrombozytenzahl unter $100.000/mm^3$ fällt, <u>sollte</u> eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden, um eine Unterbrechung der Dosierung aufgrund einer Thrombozytopenie zu vermeiden.“</p> <p>Diese für die Patientensicherheit relevante Empfehlung wurde deshalb aufgenommen, da „begrenzte Informationen zur Empfehlung einer Anfangsdosis bei Patienten“ vorlagen, „deren Thrombozytenzahl zwischen $50.000/mm^3$ und $< 100.000/mm^3$ liegt“ [2].</p> <p>In der Zwischenzeit konnten jedoch im Rahmen der EXPAND Studie Daten von Patienten mit eben diesen Thrombozytenzahlen zwischen 50 und $100 \times 10^9/l$ erhoben und im Dezember 2020 veröffentlicht werden [3, 4].</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Fedratinib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: *Novartis Pharma GmbH*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es handelt sich um eine offene, multizentrische Phase Ib Dosisfindungsstudie, die für Patienten mit niedrigen Thrombozytenzahlen (50 bis $100 \times 10^9/l$) eine maximale, sichere Startdosis (MSSD) mit Ruxolitinib ermittelt hat. Die Identifikation der MSSD stellte den primären Endpunkt der Studie dar; die Sicherheit und Wirksamkeit waren sekundäre Endpunkte [3, 4].</p> <p>Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass eine ermittelte MSSD von 2x täglich 10mg Ruxolitinib zu einer klinisch bedeutsamen Milzreduktion ($\geq 50\%$ Reduktion der Milzlänge gegenüber Baseline) sowie zu einer Verbesserung von Symptomen ($\geq 50\%$ Reduktion des Total Symptom Scores im Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MF-SAF) gegenüber Baseline bis Woche 24) führten [3, 4].</p> <p>Darüber hinaus entsprachen die beobachteten AEs dem bereits bekannten Sicherheitsprofil von Ruxolitinib; es wurden keine neuen oder unerwarteten Sicherheitssignale berichtet [3, 4].</p> <p>Abschließend möchte Novartis darauf hinweisen, dass eine allgemeine, für alle Patienten unabhängig ihrer Thrombozytenzahl einzusetzende „Standarddosierung“, wie sie der pU im Dossier vorteilhaft für Fedratinib beschreibt, für Ruxolitinib aus Gründen der Patientensicherheit nicht existiert. Gemäß Fachinformation wird für Ruxolitinib demnach nicht nur bei Patienten mit niedrigen Thrombozytenzahlen im Bereich zwischen 50 und $100 \times 10^9/l$ eine Dosisanpassung empfohlen. So wird bzgl. der Anfangsdosis auch zwischen Patienten mit Thrombozytenzahlen im Bereich zwischen 100 und $200 \times 10^9/l$ und $> 200 \times 10^9/l$ unterschieden und eine entsprechend angepasste Dosierung empfohlen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *Novartis Pharma GmbH*

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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Celgene GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Fedratinib (Inrebic®), Modul 4A. 2021 [abgerufen am 05.07.2021]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4516/2021-03-12_Modul4A_Fedratinib.pdf.
2. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Jakavi® Tabletten. Stand: Dezember 2020. 2020.
3. Guglielmelli P, Kiladjian J-J, Vannucchi AM, Duan M-h, Meng H, Pan L, et al. The Final Analysis of Expand: A Phase 1b, Open-Label, Dose-Finding Study of Ruxolitinib (RUX) in Patients (pts) with Myelofibrosis (MF) and Low Platelet (PLT) Count ($50 \times 10^9/L$ to $< 100 \times 10^9/L$) at Baseline. *Blood*. 2020;136(Suppl. 1):Abstract 1252.
4. Guglielmelli P, Kiladjian J-J, Vannucchi AM, Duan M-h, Meng H, Pan L, et al. The Final Analysis of Expand: A Phase 1b, Open-Label, Dose-Finding Study of Ruxolitinib (RUX) in Patients (pts) with Myelofibrosis (MF) and Low Platelet (PLT) Count ($50 \times 10^9/L$ to $< 100 \times 10^9/L$) at Baseline. ASH Annual Meeting 2020, Poster 1252.

5.4 Stellungnahme von Prof. Dr. Heidel, Universitäts-Medizin Greifswald

Datum	30.6.2021
Stellungnahme zu	Fedratinib (Inrebic)
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. F. Heidel, Univ.-Medizin Greifswald</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. F. Heidel, Universitätsmedizin Greifswald

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fedratinib ist zugelassen für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patienten 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 die mit Ruxolitinib behandelt wurden.</p> <p>Die bisherige Nutzenbewertung basiert auf den Studien JAKARTA 1 (eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, dreiarmlige pivotale Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Fedratinib (400 mg/Tag und 500 mg/Tag) bei Personen mit Intermediärrisiko-2 oder Hochrisiko PMF, Post-ET-MF oder Post-PV-MF mit Splenomegalie, die nicht mit einem JAK-Inhibitor (Ruxolitinib) vorbehandelt waren) und der JAKARTA 2-Studie (eine multizentrische, offene, einarmige Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Fedratinib (400 mg/Tag) bei Personen mit aktueller Diagnose einer PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit Intermediär-1-Risiko mit Symptomen, Intermediärrisiko-2 oder Hochrisikostatus, die zuvor mit Ruxolitinib behandelt wurden).</p>	
<p>Der Zulassungskontext der Substanz ist weit gewählt. Aktuell liegen bislang noch keine vergleichenden Daten zur aktuellen Standardtherapie der Myelofibrose, nämlich Ruxolitinib vor. In der randomisierten JAKARTA 1-Studie wurden Patienten mit intermediate-2- und Hochrisiko eingeschlossen. Der primäre Endpunkt beider Studien bezieht sich wie bereits bei anderen Myelofibrose-Medikamenten auf einer bildgebungsbasierten Analyse der Milzvolumenreduktion. Diese findet im klinischen Alltag außerhalb von Studien wenig Anwendung. Punkte wie Lebensqualität und Symptomlast wurden hier als sekundärer Endpunkt untersucht.</p> <p>Der primäre Endpunkt ist so im klinischen Alltag klinisch nur begrenzt relevant und kann in der Routine schlecht nachvollzogen werden. Der primäre Nutzen wurde im Vergleich zu Placebo bewiesen, jedoch nicht gegenüber der</p>	<p>In der Studie JAKARTA stellte das Milzansprechen den primären Endpunkt dar. Dieses war definiert als Anteil der Patienten mit einer Milzvolumenreduktion um $\geq 35\%$ gemessen mittels MRT oder CT am Ende von Zyklus 6. 4 Wochen später erfolgte eine erneute Messung mittels MRT/CT zur Bestätigung der Milzansprechrates $\geq 35\%$. Vonseiten der klinischen Experten wurde im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens darauf verwiesen, dass in der klinischen Praxis das Milzansprechen vornehmlich durch Palpation ermittelt wird.</p> <p>[...]</p> <p>Eine lang anhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. F. Heidel, Universitätsmedizin Greifswald

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Standardtherapie (Ruxolitinib). Daten im Vergleich zum heutigen Standard liegen somit nicht vor.</p> <p>Somit ist es aus meiner Sicht notwendig, den Impact dieser Substanz anhand von Real-World Daten z.B. aus bestehenden Registern zu evaluieren, um sowohl den Einfluss von Fedratinib als auch den der anderen bestehenden Therapien (Ruxolitinib, Hydroxyurea u.a.) auf klinisch relevante Endpunkte vergleichen zu können.</p>	<p>Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome und Verbesserung der Lebensqualität wird als patientenrelevant erachtet.</p> <p>Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. F. Heidel, Universitätsmedizin Greifswald

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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.5 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der German Study Group MPN

Datum	6. Juli 2021
Stellungnahme zu	Fedratinib
Stellungnahme von	<i>DGHO, German Study Group MPN</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, German Study Group MPN

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Fedratinib (Inrebic®) betrifft das dritte neue Arzneimittel für die Therapie myeloproliferativer Erkrankungen, nach Ruxolitinib und Roppeginterferon. Fedratinib ist zugelassen zur Therapie der primären Myelofibrose (MF) sowie der sekundären Myelofibrose, nach Polycythaemia vera (PV) oder Essentieller Thrombozythämie (ET). Die Zulassungsindikation von Fedratinib ist unabhängig von der Vorbehandlung mit einem JAK-Inhibitor. Der G-BA hat aufgrund des Orphan-Drug-Status den Bericht selbst erstellt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Fedratinib</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-Sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>keine</td> <td>-</td> <td>nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basis der frühen Nutzenbewertung von Fedratinib sind zwei Studien: 		Subgruppe	ZVT	pU		G-BA		Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	keine	-	nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	Anhaltspunkt	-	-	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>	
Subgruppe	ZVT			pU		G-BA													
		Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit														
keine	-	nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	Anhaltspunkt	-	-														

Stellungnehmer: DGHO, German Study Group MPN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> ○ JAKARTA: randomisierte, dreiarmlige Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie bei Patient*innen ohne Vorbehandlung mit einem JAK-Inhibitor. ○ JAKARTA2: einarmige Phase-2-Studie bei Patient*innen nach Vorbehandlung mit einem JAK-Inhibitor. <ul style="list-style-type: none"> • Fedratinib führte bei nicht-vorbehandelten Patient*innen im Vergleich zu Placebo zur Reduktion der Milzgröße und zur Reduktion MF-assoziiertes Symptome. Zum Datenschnitt im Jahr 2013 lagen zu wenige Ereignisse zur Erfassung des Einflusses auf die Gesamtüberlebenszeit vor. • Fedratinib führte bei vorbehandelten Patient*innen im intraindividuellen Vergleich ebenfalls zur Reduktion der Milzgröße und zur klinisch relevanten Linderung von belastenden Symptomen. Die Effekte sind weniger ausgeprägt als bei nicht-vorbehandelten Patient*innen. • Die Mehrzahl der schweren unerwünschten Ereignisse betreffen Laborwerte. Das im Jahr 2013 zum Abbruch der Zulassungsstudien führende Auftreten von Wernicke-Encephalopathien bei einer Dosierung von 500 mg / Tag ist durch die Hemmung der Aufnahme von Thiamin (Vitamin B1) durch Fedratinib verursacht. Die Überwachung der Thiamin-Spiegel ist Bestandteil des Nebenwirkungsmanagements. • Die jetzt zugelassene Dosierung von Fedratinib liegt bei 400 mg / Tag. <p>Fedratinib ist ein weiterer, wirksamer JAK-Inhibitor. Wir sehen den Stellenwert von Fedratinib vor allem bei Patient*innen, die auf Ruxolitinib nicht (mehr) ansprechen oder Ruxolitinib nicht tolerieren. Hier besteht ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf mit kurzer Lebenserwartung.</p> <p>Aufgrund der schmalen Datenbasis halten wir anwendungsbegleitende Maßnahmen in Form eines Registers für sinnvoll, welches auch die Vergleichstherapien abbildet.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Einleitung</p> <p>Die Myelofibrose ist eine seltene klonale Erkrankung der pluripotenten hämatopoetischen Stamm- und Progenitorzellen [1]. Durch eine Dysregulation des JAK2-Signalwegs kommt es zu einer abnormen Proliferation der Hämatopoese und einer pathologisch gesteigerten Freisetzung verschiedener Zytokine und Wachstumsfaktoren mit Veränderung des Knochenmarkstromas und Faserbildung. 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.</p> <p>Die diagnostischen Kriterien wurden zuletzt von der WHO im Jahr 2016 aktualisiert [2]. Hier wurde auch erstmals die neue Entität der präfibrotischen (präPMF) neben der fibrotischen (overt fibrotic PMF) primären Myelofibrose definiert. Charakteristisch für die präPMF ist eine initiale Thrombozytose, wohingegen bei der PMF oft anfangs schon eine Anämie vorliegt. Eine Splenomegalie bei Diagnose ist eher für eine PMF typisch (bei PMF in 82,8%, bei präPMF in 63,7%).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die Prognose wird in erster Linie vom Alter der Patienten sowie von hämatologischen und genetischen Parametern bestimmt. Die häufigste genetische Aberration ist die Mutation <i>JAK2V617F</i> im Gen der aktivierten Janus-Kinase-2, gefolgt von <i>Calreticulin-</i> (<i>CALR-</i>) und <i>Thrombopoetin-Rezeptor (MPL)</i>-Mutationen. Bei ca. 9% der Patienten liegt keine dieser drei Mutationen vor, weshalb diese Patienten als „triple-negativ“ bezeichnet werden. Die „triple-negative“ Myelofibrose hat eine signifikant schlechtere Prognose.</p> <p>Zusätzlich zu den „Driver Mutationen“ <i>JAK2-</i>, <i>CALR-</i> und <i>MPL</i> finden sich nicht selten weitere Genmutationen. Diese ‚non-Driver‘ oder ‚Passanger‘ Mutationen sind nicht MPN-spezifisch, da sie auch bei anderen myeloischen Neoplasien vorliegen können. Bei der PMF gelten die Mutationen in <i>ASXL1</i>, <i>EZH2</i>, <i>IDH1/IDH2</i>, <i>SRSF2</i> als sogenannte molekulare Hoch-Risikomutationen, die mit einer schlechten Prognose assoziiert sind.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, German Study Group MPN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zu den häufigsten Todesursachen der PMF gehören die Transformation in eine akute myeloische Leukämie, kardiovaskuläre Erkrankungen und Infektionen. Einzige potentiell kurative Therapie ist die allogene Stammzelltransplantation. Sie ist in der Regel bei geeigneten Patienten mit ungünstiger Prognose, d.h. Intermediärrisiko-2 bzw. Hochrisiko, indiziert. Für die symptomatische Therapie stehen unterschiedliche medikamentöse Optionen sowie die lokale Behandlung der Splenomegalie zur Verfügung [1].</p> <p>In den letzten Jahren hat sich die gezielte orale Therapie mit dem JAK-Inhibitor Ruxolitinib zu einer fest etablierten Therapie der Myelofibrose entwickelt [3, 4]. Die Analysen der Überlebenszeit der zusammen ausgewerteten Zulassungsstudien COMFORT-I und II zeigten eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Median 5,3 vs 3,8 Jahre; HR 0,70; p = 0,0065) [5 -7]. Gleichzeitig beeinflusst Ruxolitinib die MF-assoziierte Morbidität durch Linderung von Symptomen und Reduktion der Splenomegalie.</p> <p>In den Zulassungsstudien zu Ruxolitinib haben nach 3 Jahren etwa 50-60% und nach 5 Jahren etwa 72% der Patient*innen die Therapie aufgrund eines Verlusts der Wirksamkeit oder aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen [6, 7]. Weitere JAK-Inhibitoren und andere Arzneimittel wurden und werden in klinischen Studien getestet, sind allerdings bisher nicht zugelassen worden [8].</p> <p>Ein Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p>Abbildung 1: Therapiestruktur von Primärer Myelofibrose (PMF), Post-ET- oder Post-PV- Myelofibrose [1]</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<pre> graph TD A[Primäre Myelofibrose, Post-ET- oder Post-PV-Myelofibrose] --> B[Risikoscore berechnen (z.B. IPSS oder im Verlauf dynamischen IPSS)] B --> C[Niedrigrisiko oder Intermediärrisiko 1] B --> D[Intermediärrisiko 2 oder Hochrisiko] C --> E[Splenomegalie oder krankheitsbedingte Symptome] D --> F[Allo SZT prüfen] E --> G[nein] E --> H[ja] F --> I[Allo SZT möglich] F --> J[Allo SZT nicht möglich] G --> K[Watch & Wait] G --> L[Studie] K --- L H --> M[Ruxolitinib] H --> N[Problem-orientierte Therapie¹] M --- N N --> O[Studie] I --> P[Allo SZT evtl. Vorphase mit Ruxolitinib oder anderen JAK-Inhibitoren z.B. in Studie] J --> E </pre> <p>Legende: Problemorientierte Therapie: Erythropoetin, Erythrozytentransfusion, Hydroxyurea, (Peg-)Interferon, Steroide, Androgene oder Imide</p> <p>In den Zulassungsstudien zu Ruxolitinib haben nach 3 Jahren etwa 50% und nach 5 Jahren etwa 72% der Patient*innen die Therapie aufgrund eines Verlusts der Wirksamkeit oder aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen [6, 7].</p> <p>Weitere JAK-Inhibitoren und andere Arzneimittel wurden und werden in klinischen Studien getestet, sind allerdings bisher nicht zugelassen worden [8].</p>	

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p>Fedratinib ist ein oraler, selektiver JAK2-Inhibitor. Daten zur Wirksamkeit in Phase-II-Studien sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Fedratinib bei der Myelofibrose</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Risiko-gruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Methode</th> <th>N¹</th> <th>Reduktion der Milzgröße²</th> <th>Symptome⁴</th> <th>ÜL⁵ (HR³)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>JAKARTA [9, 10], Dossier</td> <td>keine JAKi- Vorbehandlung</td> <td>Placebo</td> <td>Fedratinib</td> <td>192</td> <td>1,0 vs 46,9⁷ p < 0,0001</td> <td>25,9 vs 61,5 p = 0,0001</td> <td>12,6 vs 7,3 n. s.⁹</td> </tr> <tr> <td>JAKARTA2 [11-13], Dossier</td> <td>nach JAKi- Vorbehandlung</td> <td></td> <td>Fedratinib</td> <td>97</td> <td>20,6⁸</td> <td>23,7</td> <td>n. a.¹⁰</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N – Anzahl Patienten; ² Rate der Patienten mit einer Reduktion der Milzgröße ≥ 35%, nach 24 Wochen, ³ HR – Hazard Ratio, Konfidenzintervall in Klammern; ⁴ Rate der Patienten mit einer Verbesserung der Symptomatik ≥ 50% nach der modifizierten MFSAF (Myelofibrosis Symptom Assessment Form), Gesamtscore nach 24 Wochen, ⁵ ÜL – Rate verstorbener Patient*innen; ⁶ JAKi – JAK-Inhibitoren; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Methode; , ggf. mit Konfidenzintervall; ⁸ nach 6 Zyklen; ⁹ n. s. – nicht signifikant; ¹⁰ n. a. – nicht ausgewertet</p> <p>Auf der Basis dieser Daten wurde Fedratinib von der FDA im August 2019, von der EMA im Februar 2021 zugelassen.</p>		Studie	Risiko-gruppe	Kontrolle	Neue Methode	N ¹	Reduktion der Milzgröße ²	Symptome ⁴	ÜL ⁵ (HR ³)	JAKARTA [9, 10], Dossier	keine JAKi- Vorbehandlung	Placebo	Fedratinib	192	1,0 vs 46,9 ⁷ p < 0,0001	25,9 vs 61,5 p = 0,0001	12,6 vs 7,3 n. s. ⁹	JAKARTA2 [11-13], Dossier	nach JAKi- Vorbehandlung		Fedratinib	97	20,6 ⁸	23,7	n. a. ¹⁰	
Studie	Risiko-gruppe	Kontrolle	Neue Methode	N ¹	Reduktion der Milzgröße ²	Symptome ⁴	ÜL ⁵ (HR ³)																			
JAKARTA [9, 10], Dossier	keine JAKi- Vorbehandlung	Placebo	Fedratinib	192	1,0 vs 46,9 ⁷ p < 0,0001	25,9 vs 61,5 p = 0,0001	12,6 vs 7,3 n. s. ⁹																			
JAKARTA2 [11-13], Dossier	nach JAKi- Vorbehandlung		Fedratinib	97	20,6 ⁸	23,7	n. a. ¹⁰																			

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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Fedratinib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Aufgrund des Orphan-Drug-Status hat der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In der Versorgung sind folgende Vergleiche sinnvoll:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erstlinientherapie: Ruxolitinib - nach JAKi-Vorbehandlung: Best supportive Care 	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung sind JAKARTA und JAKARTA 2.</p> <p>JAKARTA ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit drei Studienarmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo - Fedratinib 400 mg - Fedratinib 500 mg 	<p>Patientenpopulation a): Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung Ergebnisse der multizentrischen, weltweit durchgeführten, randomisiertem, doppelblinden, dreiarmligen Phase-III-Studie JAKARTA vorgelegt.</p> <p>Patientenpopulation b):</p>

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)
	<p>Die Studie startete im Dezember 2011. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Studie wurde im November 2013 aufgrund des Auftretens einer Wernicke-Encephalopathie bei 8 Patient*innen gestoppt. Alle waren im Fedratinib 500-Arm behandelt worden. Datenschnitt war der 1. Mai 2013.</p> <p>JAKARTA2 ist eine offene, internationale, multizentrische Phase-II-Studie. Die Studie startete im April 2012. Alle Patient*innen wurden mit Fedratinib 400 mg behandelt. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Datenschnitt war der 7. Mai 2014.</p> <p>Die Daten der Zulassungsstudien wurden in Peer-Review-Journals publiziert [9-13].</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legte für diese Patientenpopulation Daten der multizentrischen, offenen, einarmigen, Phase-II-Studie JAKARTA-2 vor.</p>
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität - Gesamtüberleben</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit war sekundärer Endpunkt von JAKARTA, kein Endpunkt von JAKARTA2. Zum Zeitpunkt der Datenschnitte beider Zulassungsstudien waren nur wenige Ereignisse aufgetreten. Aktualisierte Daten liegen nicht vor. Eine Bewertung von Fedratinib aufgrund der vorliegenden Daten ist nicht möglich.</p>	<p>Patientenpopulation a)</p> <p>Bedingt durch den vorzeitigen Studienabbruch konnten die Studienteilnehmer nicht bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache nachverfolgt werden. Des Weiteren konnten die a priori geplanten Analysen zu dem Endpunkt nicht durchgeführt werden. Für das Gesamtüberleben liegen somit aufgrund des <i>Clinical Hold</i> und dem damit verbundenen Studienabbruch ausschließlich post hoc definierte Analysen bis zum Ende von Behandlungszyklus 6 vor.</p> <p>Patientenpopulation b)</p>

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)
		<p>Insgesamt sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben wenig aussagekräftig. Statistisch zeigt sich kein Unterschied.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns sowie der durch den frühzeitigen Studienabbruch bedingten Unsicherheiten in der Auswertung können anhand der Ergebnisse der Studie JAKARTA-2 keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens in der Kategorie Mortalität abgeleitet werden.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Milzansprechrte</p> <p>Die Milzansprechrte (= 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. Dieses Kriterium ist sinnvoll, da die Milzgröße ein gutes Maß für Aktivität und Progress der PMF ist, und belastende Beschwerden verursachen kann. In JAKARTA lag die Rate signifikanter Reduktionen der Milzgröße bei etwa 47%, im Kontrollarm bei 1%. In JAKARTA2, d. h. bei den vorbehandelten Patient*innen lag die Rate signifikanter Reduktionen der Milzgröße bei etwa 20%.</p>	<p>Patientenpopulation a)</p> <p>Ein statistisch signifikanter Vorteil lässt sich für die Endpunkte Milzansprechen sowie Symptomlast erhoben mittels modifiziertem MFSAF feststellen. Der Vorteil im Milzansprechen wird verbunden mit einem Vorteil im Symptomsprechen als deutliche, klinisch relevante Verbesserung gewertet.</p> <p>Patientenpopulation b)</p> <p>Es liegen Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse vor.</p>

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)
		Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung nicht möglich.
	<p>4. 3. 2. 2. Symptomatik</p> <p>In den JAKARTA-Studien 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 Summscore (Total Symptom Score [TSS]) zusammen. In JAKARTA zeigte sich gegenüber Placebo eine statistisch hoch signifikante und klinisch relevante Verbesserung im Summscore und in der Mehrzahl der Einzelfaktoren.</p> <p>In JAKARTA2 zeigte sich eine deutliche Verbesserung der Symptome gegenüber dem Ausgangsbefund (Baseline).</p>	Siehe Kommentierung 4.3.2.1
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-reported Outcome</p> <p>In der Studie JAKARTA wurde die Lebensqualität mittels der visuellen Analogskala EQ-5D-VAS erhoben. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Allerdings zeigte sich in der Fedratinib-Gruppe eine signifikante Verbesserung der</p>	<p>Patientenpopulation a):</p> <p><i>EQ 5D-VAS</i></p> <p>Der Gesundheitszustand wurde in der Studie JAKARTA anhand der visuellen Analogskala des EuroQoL-5-Dimensions (EQ 5D) erhoben. Höhere Werte stellen dabei</p>

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)
	<p>krankheitsassoziierten Symptome, welche anhand des Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MF-SAF) erhoben wurden, gegenüber der Placebo-Gruppe.</p> <p>In der Studie JAKARTA2 wurden Lebensqualität und Parameter des Patient-reported Outcome mittels des EORTC QLQ-C30-Instruments erhoben. Hier zeigte sich mit bei den Symptomskalen Fatigue, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust bis zum Ende von Zyklus 6 eine statistisch signifikante Reduktion (Verbesserung) gegenüber dem Ausgangsbefund.</p>	<p>einen besseren Gesundheitszustand dar. Mit Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen unter Verwendung einer Verbesserung vom ≥ 15 mm (15 %) mit dem Stellungnahmeverfahren nachgereicht.</p> <p>In diesen lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen vor. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Rücklaufquote im Vergleichsarm unter 70 % lag und somit mit Unsicherheiten behaftet ist. Aufgrund der nachgereichten Ereigniszeitanalyse sowie den Zensierungsgründen und -häufigkeiten wird die Responderanalyse in diesem Fall als eine geeignete Analyse herangezogen, allerdings mit hohem Verzerrungspotential.</p> <p>Patientenpopulation b):</p> <p>In der Studie JAKARTA-2 wurde die Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 Symptomskalen und die Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen erhoben.</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns können anhand der Ergebnisse der Studie JAKARTA-2 keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens in der Kategorie Lebensqualität abgeleitet werden.</p>

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)
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten in JAKARTA häufiger unter Fedratinib als im Placebo-Arm auf (54,2 vs 36,8%). Am häufigsten traten Anämie (31,2%), Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie (21,9%), Thrombozytopenie (6,3%) und Wernicke-Encephalopathie (10,4%) auf.</p> <p>In JAKARTA2 lag die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad ≥ 3 lag bei 60,8%. Am häufigsten traten Anämie (32%), Blutungen (22,7%), Thrombozytopenie (21,6%), Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie (11,3%) und Wernicke-Encephalopathie (13,4%) auf.</p>	<p>Patientenpopulation a):</p> <p>Insgesamt liegt somit in der Kategorie Nebenwirkungen ein Nachteil bedingt durch das häufigere Auftreten schwerer UE CTCAE-Grad ≥ 3 zuungunsten von Fedratinib vor.</p> <p>Patientenpopulation b):</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns können anhand der Ergebnisse der Studie JAKARTA-2 keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens in der Kategorie Nebenwirkungen abgeleitet werden.</p>

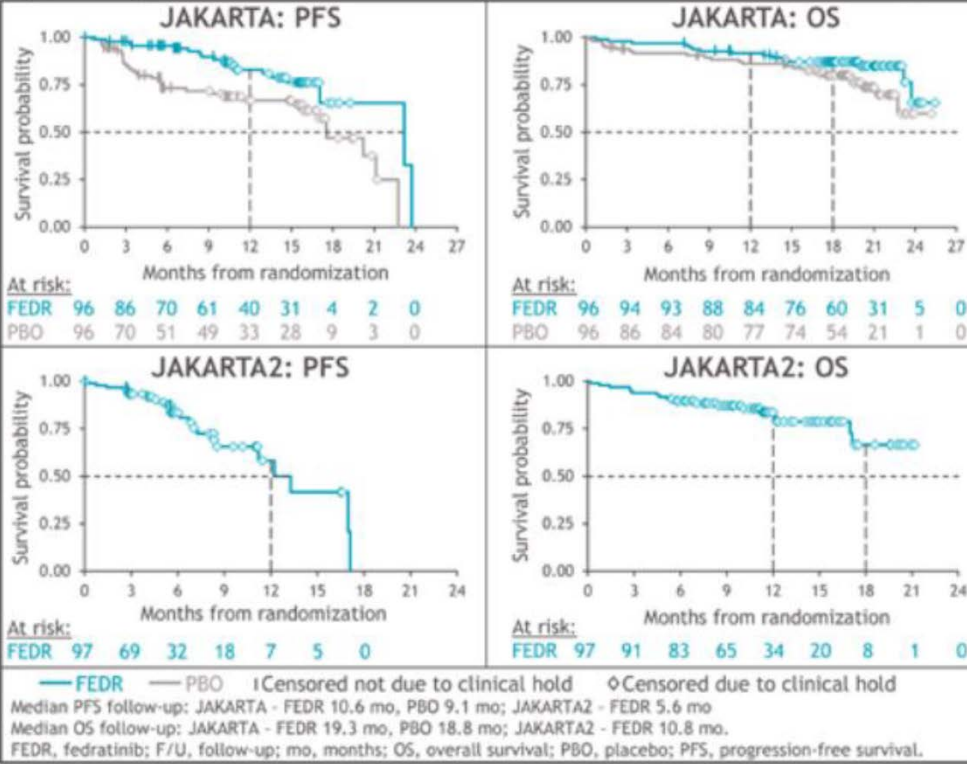
Stellungnehmer: DGHO, German Study Group MPN

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)
	<p>5. Bericht des G-BA</p> <p>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 sind signifikante Unterschiede bzgl. Anämie (zuungunsten Fedratinib) und Sekundärmalignome (zugunsten Fedratinib) festgestellt. Der Endpunkt „Milzansprechen mittels MRT/CT“ wird in der Nutzenbewertung als „ergänzend berücksichtigt“.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Fedratinib ist ein wirksamer JAK-Inhibitor. In JAKARTA und JAKARTA2 führt Fedratinib zur Reduktion der Milzgröße und zur Linderung MF-assoziierter Symptome, in JAKARTA gegenüber Placebo, in JAKARTA2 gegenüber dem Ausgangsbefund (Baseline). Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung halten wir diese Aspekte für besonders relevant.</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Der wichtigste Endpunkt für Patient*innen ist eine Verlängerung der Überlebenszeit. Der Nachweis der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit in den COMFORT-Studien führte für Ruxolitinib zur Festlegung eines beträchtlichen Zusatznutzens durch den G-BA. Die Gesamtüberlebenszeit war sekundärer Endpunkt von</p>	<p><u>Patientenpopulation a) Erwachsene Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die nicht mit einem Janus-assozierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind, zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome:</u></p> <p>Es liegen Daten der RCT JAKARTA (Fedratinib vs. Placebo) für die Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Aufgrund des <i>Clinical Hold</i> und dem damit verbundenen vorzeitigen Studienabbruch liegen zur Mortalität nur post hoc definierte Analysen mit kurzer Beobachtungsdauer vor. Insgesamt sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben</p>

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)
	<p>JAKARTA. Allerdings lagen zum Datenschnitt nur wenige Ereignisse vor. Die aktuell (11. Juni 2021) auf dem Kongress der European Hematology Association (EHA) vorgestellten Ergebnisse zu JAKARTA und JAKARTA2 entsprechen den Daten des Dossiers, siehe Abbildung 2 [14].</p>	<p>wenig aussagekräftig. Statistisch zeigt sich kein Unterschied.</p> <p>In der Kategorie Morbidität liegt unter Fedratinib-Behandlung ein Vorteil für den Endpunkt Milzansprechen vor, welcher verbunden mit dem Vorteil im Symptomansprechen (mittels MFSAF) als deutliche, klinisch relevante Verbesserung gewertet wird.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen wird ein Nachteil unter Fedratinib festgestellt.</p> <p>Aufgrund relevanter Unsicherheiten und Limitationen, insbesondere bedingt durch den vorzeitigen Studienabbruch und die damit verbundenen kurzen Beobachtungszeiten sowie darüber hinaus durch den Komparator in der Studie JAKARTA, welcher nicht den aktuellen deutschen Versorgungsstandard abbildet, kann trotz des bedeutsamen Vorteils in der Morbidität insgesamt keine Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgen.</p> <p>Die Aussagesicherheit wird mit einem Anhaltspunkt bewertet.</p> <p><u>Patientenpopulation b) Erwachsene Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder</u></p>

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)																																																																		
	 <p>At risk:</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>FEDR</td> <td>96</td> <td>86</td> <td>70</td> <td>61</td> <td>40</td> <td>31</td> <td>4</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>PBO</td> <td>96</td> <td>70</td> <td>51</td> <td>49</td> <td>33</td> <td>28</td> <td>9</td> <td>3</td> <td>0</td> </tr> </table> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>FEDR</td> <td>96</td> <td>94</td> <td>93</td> <td>88</td> <td>84</td> <td>76</td> <td>60</td> <td>31</td> <td>5</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>PBO</td> <td>96</td> <td>86</td> <td>84</td> <td>80</td> <td>77</td> <td>74</td> <td>54</td> <td>21</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> </table> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>FEDR</td> <td>97</td> <td>69</td> <td>32</td> <td>18</td> <td>7</td> <td>5</td> <td>0</td> </tr> </table> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>FEDR</td> <td>97</td> <td>91</td> <td>83</td> <td>65</td> <td>34</td> <td>20</td> <td>8</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> </table> <p>— FEDR — PBO Censored not due to clinical hold ◊ Censored due to clinical hold Median PFS follow-up: JAKARTA - FEDR 10.6 mo, PBO 9.1 mo; JAKARTA2 - FEDR 5.6 mo Median OS follow-up: JAKARTA - FEDR 19.3 mo, PBO 18.8 mo; JAKARTA2 - FEDR 10.8 mo. FEDR, fedratinib; F/U, follow-up; mo, months; OS, overall survival; PBO, placebo; PFS, progression-free survival.</p> <p>Eine Aktualisierung der Daten wurde nicht durchgeführt.</p>		FEDR	96	86	70	61	40	31	4	2	0		PBO	96	70	51	49	33	28	9	3	0		FEDR	96	94	93	88	84	76	60	31	5	0		PBO	96	86	84	80	77	74	54	21	1	0		FEDR	97	69	32	18	7	5	0		FEDR	97	91	83	65	34	20	8	1	0	<p><u>Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome:</u></p> <p>Es liegen Daten der einarmigen Studie JAKARTA-2 für die Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs liegen zur Mortalität nur post hoc definierte Analysen vor. Insgesamt sind die Beobachtungszeiten durch den Abbruch bedingt verkürzt.</p> <p>Bedingt durch das einarmige Studiendesign ist eine vergleichende Bewertung nicht möglich.</p> <p>Die Daten sind somit nicht geeignet, eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens vornehmen zu können.</p> <p>Somit wird in der Gesamtschau eine nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Die Aussagesicherheit wird mit einem Anhaltspunkt bewertet, weil nur eine einarmige Studie vorliegt.</p>
	FEDR	96	86	70	61	40	31	4	2	0																																																										
	PBO	96	70	51	49	33	28	9	3	0																																																										
	FEDR	96	94	93	88	84	76	60	31	5	0																																																									
	PBO	96	86	84	80	77	74	54	21	1	0																																																									
	FEDR	97	69	32	18	7	5	0																																																												
	FEDR	97	91	83	65	34	20	8	1	0																																																										

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)
	<p>In JAKARTA2 war die Überlebenszeit kein Endpunkt der Studie. Das ist unverständlich. Aus Nachbeobachtungen und Registern liegen inzwischen Daten zum Verlauf von MF-Patient*innen nach Vorbehandlung mit Ruxolitinib vor, hier wären qualitativ hochwertige Vergleiche möglich.</p> <p>Daten zur Wirksamkeit von Fedratinib im Vergleich mit Best Supportive Care werden auch in der im Jahr 2019 gestarteten Phase-3-Studie FREEDOM generiert.</p> <p><u>Symptome / Lebensqualität</u></p> <p>Ein weiterer, wichtiger Endpunkt bei Patient*innen mit primärer oder sekundärer MF ist Lebensqualität. Das bedeutet vor allem Linderung von Symptomen. Dieser Endpunkt wurde in JAKARTA im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant und klinisch relevant erreicht. In der nicht-vergleichenden Studie JAKARTA2 zeigten sich ebenfalls deutliche Verbesserungen im intraindividuellen Verlauf.</p> <p><u>Milzgröße</u></p> <p>Die Milzgröße ist ein guter Parameter zum Nachweis der Wirksamkeit einer Therapie bei der MF. Die Milzansprechrage war primärer Studienendpunkt in den beiden Zulassungsstudien. Eine Splenomegalie kann per se symptomatisch durch Druckgefühl im linken Oberbauch und/oder durch Einengung des Magenvolumens sein, allerdings nur bei einem Teil der Patient*innen. In der Zusammenschau mit den Symptomen ist die Reduktion der Milzgröße ein relevanter Endpunkt.</p>	

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)
	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>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. Die beschriebenen Erhöhungen von Pankreatitis-assoziierten Enzymen (Amylase, Lipase) sind in der Regel nicht symptomatisch.</p> <p>Relevant ist die beschriebene Wernicke-Encephalopathie. Sie führte zum Abbruch der Studien. Eine Wernicke-Encephalopathie tritt am häufigsten bei Alkoholkranken auf und ist durch einen Mangel an Thiamin (Vitamin B1) verursacht. Das ist auch die Ursache für das Auftreten der Wernicke-Encephalopathie bei anderen Erkrankungen mit längerdauernder Mangelernährung. Fedratinib ist ein Inhibitor des humanen Thiamintransporters (hTHTR2). Die Wernicke-Encephalopathie trat vor allem im dritten Arm der JAKARTA-Studie mit der Dosierung von 500 mg Fedratinib auf. Jetzt ist die regelmäßige Überwachung des Thiaminspiegels fester Bestandteil des Nebenwirkungsmanagements von Fedratinib.</p> <p><i>In vitro</i> führt Fedratinib zu einer geringeren Suppression von T- und NK-Zellen als Ruxolitinib. Das kann zu einer Verringerung infektiöser Komplikationen führen [15]</p> <p><u>Arzneimittel-Interaktionen</u></p>	

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)
	<p>Die gleichzeitige Verabreichung von Fedratinib mit starken CYP3A4-Inhibitoren erhöht die Wirkspiegel von Fedratinib und erhöht das Risiko von Nebenwirkungen. Auf diese Arzneimittelinteraktionen wird inzwischen im Rahmen von Leitlinien direkt hingewiesen, https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/arzneimittelinteraktionen/@@guideline/html/index.html .</p> <p><u>Stellenwert von Fedratinib im Therapie-Algorithmus</u></p> <p>Fedratinib ist zur Anwendung in der Erst- und Zweitlinientherapie zugelassen. Die Daten zur Wirksamkeit suggerieren eine ähnliche Wirksamkeit wie Ruxolitinib, allerdings fehlen die Daten zur progressionsfreien und zur Gesamtüberlebenszeit.</p> <p>Deshalb sehen wir den Stellenwert von Fedratinib vor allem in der Verfügbarkeit einer weiteren Therapieoption bei Patienten mit symptomatischer PMF, insbesondere für Patient*innen, die auf Ruxolitinib nicht (mehr) ansprechen oder Ruxolitinib nicht tolerieren. Hier besteht ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf mit kurzer Lebenserwartung.</p> <p>Aufgrund der insgesamt schmalen Datenbasis halten wir anwendungsbegleitende Maßnahmen in Form eines Registers, welches auch die Vergleichstherapien abbildet (z. B. das Register der German Study Group für Myeloproliferative Neoplasien), für sinnvoll. Hierdurch würde in einem „Real-World“-Setting die Validierung des</p>	

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)
	Einflusses von Fedratinib auf Patienten-orientierte Outcome-Parameter (MPN-SAF Symptomfragebögen), das Überleben (insbesondere nach Ruxolitinib-Therapie) sowie das spezifische Nebenwirkungsprofil (u.a. Zoster- und andere Virusinfektionen) ermöglicht.	

Literaturverzeichnis

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al.: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127:2391-2405, 2016. DOI: [10.1182/blood-2016-03-643544](https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544)
2. Griebßhammer M, Petrides PE, Lengfelder E: Primäre Myelofibrose (PMF). *Onkopedia DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie*, 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/primaere-myelofibrose-pmf/@@guideline/html/index.html>
3. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK et al.: JAK Inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 366: 787-798, 2012. DOI: [10.1056/NEJMoa1110556](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110556)
4. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J et al.: A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 366:799-807, 2012. DOI: [10.1056/NEJMoa1110557](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110557)
5. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J et al.: Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results for a median 2-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica* 98:1865-1871, 2013. DOI: [10.1182/blood-2013-02-485888](https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-485888)
6. Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ et al.: Three-year efficacy, safety and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood* 122:4047-4053, 2013. DOI: [10.1182/blood-2013-02-485888](https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-485888)
7. 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*. 2017;10(1):156. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Venugopal S, Mascarenhas J: Novel therapeutics in myeloproliferative neoplasms. *J Hematol Oncol* 13:162, 2020. DOI: [10.1186/s13045-020-00995-y](https://doi.org/10.1186/s13045-020-00995-y)
9. 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)
10. 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)
11. 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)
12. 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)
13. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM et al.: Fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated

Zusammenfassende Dokumentation

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)

14. Harrison CN, Kiladjian JJ, Verstovsek S et al.: OVERALL AND PROGRESSION-FREE SURVIVAL IN PATIENTS TREATED WITH FEDRATINIB AS FIRST-LINE MYELOFIBROSIS (MF) THERAPY AND AFTER PRIOR RUXOLITINIB (RUX): RESULTS FROM THE JAKARTA AND JAKARTA2 TRIALS. EHA 2021. <https://library.ehaweb.org/eha/2021/eha2021-virtual-congress/324611/claire.harrison.overall.and.progression-free.survival.in.patients.treated.with.html?f=menu%3D14%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D3%2Aspeaker%3D29343>
15. Asaan A, La Motte-Mohs R, Hagner P, Thakurta A et al.: FEDRATINIB DEMONSTRATES LIMITED SUPPRESSION OF T- AND NATURAL KILLER- (NK) CELL ACTIVITY EX VIVO COMPARED WITH RUXOLITINIB AT CLINICALLY RELEVANT DOSES EHA 2021. <https://library.ehaweb.org/eha/2021/eha2021-virtual-congress/324785/aarif.ahsan.fedratinib.demonstrates.limited.suppression.of.t-and.natural.html?f=listing%3D3%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Amedia%3D1>

-

5.6 Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	6.7.2021
Stellungnahme zu	Fedratinib (Inrebic)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Juni 2021 eine Nutzenbewertung der G-BA-Geschäftsstelle zu Fedratinib (Inrebic) von Celgene GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Fedratinib ist zugelassen zur 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.</p> <p>Die Nutzenbewertung der G-BA-Geschäftsstelle basiert auf einer randomisiert-kontrollierten Studie für Patienten, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind, sowie einer einarmigen Studie für Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden. In einer zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse sieht die Geschäftsstelle positive Effekte beim Symptomansprechen sowie positive und negative Effekte bei Nebenwirkungen.</p> <p>Der Hersteller beansprucht im Dossier einen beträchtlichen Zusatznutzen bzw. einen nicht quantifizierbaren, mindestens beträchtlichen Zusatznutzen. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p>	
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzentragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p>	<p><i>Milzansprechen mittels MRT/CT; Symptomansprechen mittels modifizierten MSAF</i></p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA relevante Endpunkte nicht berücksichtigt wurden. Dabei handelt es sich insb. um dramatische Vorteile bei der Reduktion des Milzvolumens. Der Ausschluss der Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p> <p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant und daher in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. 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.</p>	<p><i>Zu Patientenpopulation a) und b) – Reduktion Milzvolumen:</i></p> <p>Eine lang anhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome und Verbesserung der Lebensqualität wird als patientenrelevant erachtet.</p> <p><i>Zu Patientenpopulation a) – Reduktion Milzvolumen:</i></p> <p>Sowohl in den Analysen des Milzansprechens ohne erneuter Bestätigung nach 4 Wochen als auch unter Berücksichtigung einer erneuten Bestätigung nach 4 Wochen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Patienten im Fedratinib-Arm.</p> <p>Gleichzeitig lag ein statistisch signifikanter Vorteil für die mit Fedratinib behandelten Patienten im Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF sowohl in der Symptomansprechrage operationalisiert als $\geq 50\%$ Reduktion im TSS am Ende von Zyklus 6 als auch in den Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline vor. Die Responderanalysen zeigen diesen Vorteil unter Fedratinib sowohl in Bezug auf den Gesamtsymptomwert TSS als auch in allen Einzelkomponenten außer „Muskel-/Knochenschmerzen“.</p> <p>Der Vorteil im Milzansprechen verbunden mit einem Vorteil im Symptomansprechen wird als deutliche, klinisch relevante Verbesserung gewertet.</p> <p><i>Zu Patientenpopulation a) – Studienergebnisse:</i></p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es liegen Daten der RCT JAKARTA (Fedratinib vs. Placebo) für die Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Aufgrund des Clinical Hold und dem damit verbundenen vorzeitigen Studienabbruch liegen zur Mortalität nur post hoc definierte Analysen mit kurzer Beobachtungsdauer vor. Insgesamt sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben wenig aussagekräftig. Statistisch zeigt sich kein Unterschied.</p> <p>[...]</p> <p>Aufgrund relevanter Unsicherheiten und Limitationen, insbesondere bedingt durch den vorzeitigen Studienabbruch und die damit verbundenen kurzen Beobachtungszeiten sowie darüber hinaus durch den Komparator in der Studie JAKARTA, welcher nicht den aktuellen deutschen Versorgungsstandard abbildet, kann trotz des bedeutsamen Vorteils in der Morbidität insgesamt keine Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgen.</p> <p>Die Aussagesicherheit wird mit einem Anhaltspunkt bewertet.</p> <p><i>Zu Patientenpopulation b) – Studienergebnisse:</i></p> <p>Es liegen Daten der einarmigen Studie JAKARTA-2 für die Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs liegen zur Mortalität nur post hoc definierte Analysen vor. Insgesamt sind die Beobachtungszeiten durch den Abbruch bedingt verkürzt.</p> <p>Bedingt durch das einarmige Studiendesign ist eine vergleichende Bewertung nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Daten sind somit nicht geeignet, eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens vornehmen zu können.</p> <p>Somit wird in der Gesamtschau eine nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Die Aussagesicherheit wird mit einem Anhaltspunkt bewertet, weil nur eine einarmige Studie vorliegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Fedratinib D-650

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

Videokonferenz am 26. Juli 2021

von 11:02 Uhr bis 12:16 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Möhlenbrink

Frau Hofmann-Xu

Frau Schmidt

Frau Glogger

Angemeldete Teilnehmende der Firma AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:

Frau Barbus

Herr Gossens

Angemeldete Teilnehmende der Firma Novartis Pharma GmbH:

Frau Dr. Turner

Herr Dr. Baum

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

Herr Prof. Dr. Grießhammer

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der German Study Group MPN:

Herr Prof. Dr. Koschmieder

Angemeldete Teilnehmende der Universitätsmedizin Greifswald:

Herr Prof. Dr. Heidel

Angemeldete Teilnehmende des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Herr Hanusch

Beginn der Anhörung: 11:02 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen, für einige zum zweiten Mal heute, im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir sind im Bereich der Anhörungen § 35 a, hier konkret der Wirkstoff Fedratinib. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung vom 11. Juni 2021, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Bristol-Myers Squibb als Rechtsnachfolger von Celgene, AbbVie Deutschland, Novartis Pharma, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die GSG MPN, Herr Professor Dr. Heidel als Direktor der Inneren Medizin C von der Universitäts-Medizin Greifswald und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst wieder die Anwesenheit feststellen, auch wenn es lästig ist, aber wir führen ein Wortprotokoll. Für BMS müssten anwesend sein Frau Dr. Möhlenbrink, Frau Hofmann-Xu, Frau Schmidt und Frau Glogger, für AbbVie Frau Barbus und Herr Gossens, Frau Dr. Terner – fehlt – und Herr Dr. Baum für Novartis, Herr Professor Grießhammer – er fehlt – und Herr Professor Wörmann von der DGHO, Herr Professor Koschmieder von German Study Group, Herr Professor Heidel von der Universitätsmedizin Greifswald und Herr Hanusch vom vfa. Ist sonst noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann behalten wir im Auge, ob Herr Grießhammer kommt und wann er kommt.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung und zum Wirkstoff insgesamt auszuführen, die aus seiner Sicht heute relevant sind, und danach gehen wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für den pU? – Frau Glogger, bitte schön.

Frau Glogger (Bristol-Myers Squibb): Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Danke, dass wir die Möglichkeit bekommen, einige einleitende Worte zu sagen. Bevor ich auf die Nutzenbewertung von Fedratinib und auf die aus unserer Sicht wichtigen Aspekte eingehe, möchte ich zunächst das Team vorstellen, das heute mit mir hier ist und Ihre Fragen beantworten wird. Wir sitzen alle in einem Raum und hoffen, dass Sie uns gut hören und sehen können.

Frau Liping Hofmann-Xu ist Biostatistikerin und wird Ihre Fragen zur Methodik beantworten. Frau Dr. Jutta Möhlenbrink beantwortet Fragen zu medizinischen Aspekten. Frau Annina Schmidt ist für weitere Access-spezifische Fragestellungen zuständig. Mein Name ist Mona Glogger. Ich leite den Bereich Market Access Hämatologie bei BMS und beantworte Ihre Fragen zum Dossier und zur Versorgung.

Erlauben Sie mir einige einleitende Worte zur Erkrankung Myelofibrose, bevor wir zu den Aspekten der Nutzenbewertung kommen. Myelofibrose ist eine seltene Erkrankung und gehört zu den myeloproliferativen Neoplasien. Viele Myelofibrose-Patienten leiden an belastenden, krankheitsbedingten Symptomen sowie an einer pathogenetisch bedingten Vergrößerung der Milz, der sogenannten Splenomegalie. Zu den Symptomen zählen einerseits Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsverlust und andererseits abdominale Beschwerden wie Völlegefühl und Bauchschmerzen. Zu den weiteren belastenden Symptomen gehören Juckreiz, Appetitlosigkeit, Muskel- und Knochenschmerzen und die Fatigue. Die Symptomlast ist oft hoch, heterogen und kann den Alltag und die Lebensqualität der Patienten massiv einschränken.

Vor knapp einem Jahrzehnt wurde mit einem JAK-Inhibitor erstmals eine zielgerichtete medikamentöse Therapieoption eingeführt, um die Splenomegalie und die krankheitsbedingten Symptome zu behandeln. Jenseits davon gibt es keine weiteren zugelassenen medikamentösen Immuntherapien in dem Anwendungsgebiet. Der Bedarf an weiteren Behandlungsalternativen ist hoch, insbesondere für Patienten, die bereits mit einem JAK-Inhibitor behandelt wurden. Mit Fedratinib steht fast ein Jahrzehnt nach Zulassung des

ersten JAK-Inhibitors eine neue Therapieoption in der Myelofibrose zur Verfügung. Fedratinib ist der erste zugelassene Wirkstoff, für den es in beiden Teilpopulationen positive Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus prospektiven Studien gibt.

Für die erste Teilpopulation, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelten Patienten, konnten wir für die Nutzenbewertung eine randomisierte placebokontrollierte doppelblinde Phase-III-Studie vorlegen, die Studie JAKARTA. JAKARTA ist eine RCT mit hoher Aussagekraft der Nachweise und niedrigem Verzerrungspotenzial. Das hat auch der G-BA in der Nutzenbewertung bestätigt. Das Symptomansprechen, definiert aus einer Verbesserung um mindestens 50 Prozent, im Gesamtsymptomscore des modifizierten MFSAF-Fragebogens wurde im Median nach 11,9 Wochen erreicht, in der Kontrollgruppe im Median gar nicht. Der Vorteil von Fedratinib ist erheblich; auch in den Analysen, die wir in der Stellungnahme nachgereicht haben. Bei der Verringerung der Milzgröße um mindestens 35 Prozent zum Ende von Zyklus 6 – das ist der übliche primäre Endpunkt in klinischen Studien bei Myelofibrose und aus unserer Sicht patienten- und bewertungsrelevant – haben wir ein signifikantes relatives Risiko von 45. Dies ist als dramatisch oder erheblich zu bezeichnen. Somit sehen wir mit Fedratinib eine langanhaltende Verringerung des Milzvolumens, verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome. Bei den unerwünschten Ereignissen wurden einzelne Nachteile von Fedratinib gegenüber Placebo ermittelt. Das ist aber für eine hochwirksame aktive Therapie gegenüber Placebo zu erwarten. Das Sicherheitsprofil ist handhabbar und schränkt den Zusatznutzen nicht ein.

Kommen wir zur zweiten Teilpopulation: Bei den Patienten, die bereits mit Ruxolitinib behandelt wurden, ist der therapeutische Bedarf besonders hoch, weil die Patienten bereits eine symptomorientierte Therapie erhalten haben und eine andere Option benötigen. Die Patienten haben nach Abbruch einer Therapie mit Ruxolitinib eine durchschnittliche Lebenserwartung von 6 bis 16 Monaten. In dieser Teilpopulation ist die best verfügbare Evidenz die Zulassungsstudie JAKARTA2, eine offene, multizentrische, einarmige Phase-II-Studie. In der JAKARTA2 zeigte sich mit Fedratinib konsistent zu den Ergebnissen der RCT JAKARTA ein klinisch bedeutsames Milz- und Symptomansprechen. Bei jedem der Symptome, die mit dem modifizierten MFSAF erfasst wurden, erreichte jeweils etwa die Hälfte der Patienten mit Fedratinib eine klinisch relevante Verbesserung, beim Symptommachweis im Median schon nach 4,3 Wochen. Etwas mehr als 20 Prozent erreichten eine Reduktion des Milzvolumens um mindestens 35 Prozent innerhalb von sechs Behandlungszyklen. Ein solches Ansprechen ist in dieser Therapieoption bisher noch nie beschrieben worden.

Außerdem zeigte sich mit Fedratinib in der JAKARTA2 in den meisten Symptom- und Funktionszahlen des EORTC QLQ-C30 eine Verbesserung gegenüber Baseline, somit also eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Hervorzuheben ist dabei, dass sich beim Item Erschöpfung im Median bereits nach 4,4 Wochen eine klinisch relevante Verbesserung ergab. Die unerwünschten Ereignisse sind als erwartbar und akzeptabel anzusehen. Die UE waren zum großen Teil mild bis moderat. Schwere UE waren vornehmlich hämatologischer Natur. Im Zulassungsverfahren wurden keine schwerwiegenden Sicherheitsbedenken identifiziert.

Ich möchte kurz zusammenfassen, worauf unserer Ansicht nach der Zusatznutzen von Fedratinib bei der Myelofibrose beruht. Erstens ermöglicht Fedratinib eine langanhaltende Verringerung des Milzvolumens, verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome; und das – zweitens – mit einem erwartbaren Sicherheitsprofil.

Für die Teilpopulation 1, die bisher nicht mit einem JAK-Inhibitor behandelten Patienten, lässt sich aus der RCT JAKARTA ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten. In der Teilpopulation 2, den bereits mit Ruxolitinib behandelten Patienten, lässt sich der Zusatznutzen derzeit nicht quantifizieren, weil die Zulassungsstudie JAKARTA einarmig ist. Die

Ergebnisse zeigen jedoch einen bisher nicht erreichten beträchtlichen Effekt und damit einen Zusatznutzen.

Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, wir freuen uns nun auf die Diskussion mit Ihnen in dieser Anhörung und gehen gern auf Ihre Fragen ein. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung, Frau Glogger. – Herr Professor Grießhammer ist uns mittlerweile auch zugeschaltet. Herzlich willkommen, Herr Grießhammer. – Ich würde gerne mit der ersten Frage beginnen, die an die Kliniker geht. Wir haben uns in der Dossierbewertung relativ intensiv mit der Relevanz der Daten aus der von Ihnen, Frau Glogger, erwähnten Studie JAKARTA für den deutschen Versorgungskontext auseinandergesetzt. Hier gibt es Fragestellungen hinsichtlich des dort verwendeten Komparators. Deshalb die Frage an die Kliniker: Wie werten Sie bestehende Imbalancen in der Patientenpopulation hinsichtlich der medianen Zeit seit Diagnosestellung? Es war auffällig, dass diese im Placeboarm 15 Monate länger war. Und: Wie werten Sie dies hinsichtlich eines höheren Anteils an Patienten mit Hochrisikostatus im Placeboarm? Man kann sicherlich darüber diskutieren, ob und welche Bedeutung diese Imbalancen haben. Dann haben wir in den Stellungnahmen unterschiedliche Einschätzungen zur Relevanz des Endpunktes Milzansprechen gesehen. Vielleicht könnten Sie dazu zwei, drei Takte sagen, auch unter Berücksichtigung des Umstandes, ob dieses Milzansprechen auf der Basis rein bildgebender Verfahren oder auf der Basis von Palpationen am Ende des Tages festgestellt worden ist. Das wäre ein erster Aufschlag zum Einstieg. Dann würden wir in die Details gehen. Wer möchte dazu von den Klinikern? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde zum Einstieg kurz anfangen. Wir haben eine neue Altsubstanz. Das heißt, wir kennen Fedratinib schon seit über zehn Jahren, und es ist ein Hoffnungsträger. Dann war es mühsam für uns, diese wirklich schwierigen Wernicke-Enzephalopathien am Anfang zu ertragen, was wir von dieser Gruppe überhaupt nicht kennen, bis gemerkt worden ist, dass es um Thiamintransport-Inhibition ging und dass der Thiaminspiegel direkt mit dieser Enzephalopathie korreliert. Das hat sicher auch mit der Dosierung zu tun. Initial war eine Dosierung von 500 mg eingesetzt, jetzt nur noch von 400 mg, sodass das nicht mehr auftritt. Aber das hat das gesamte Programm, auch den pharmazeutischen Unternehmer, den Wechsel des pharmazeutischen Unternehmers dann induziert. Ohne Frage, und ich hoffe, dass das in allen Stellungnahmen herausgekommen ist, gibt es hier einen großen ungedeckten medizinischen Bedarf. Wir sind dankbar, dass es Ruxolitinib gibt, wir haben es in mehreren Indikationen hier diskutiert.

Aber das ist – das ist jetzt vielleicht unwissenschaftlich – keine wirklich freundliche Substanz. Es gibt durchaus eine Reihe von Patienten, die das schlecht tolerieren, die erhebliche Nebenwirkungen haben, und für alle Patienten, die es nicht tolerieren oder darunter progredient sind, ist das eine unerfreuliche Situation. Insofern passt das, was gerade vom pharmazeutischen Unternehmer so hervorgehoben worden ist, dass die Symptomatik verbessert wurde, und eines der belastenden Zeichen wäre dann die Splenomegalie. Ich will es trotzdem für die Einordnung deutlich machen: Es geht uns schon um mehr, es geht nicht allein darum, dass die Milz kleiner wird, darüber kann man darüber diskutieren. Es geht auch nicht allein darum, dass nur Symptome besser werden. Die Myelofibrose ist eine unfreundliche und zum Tode führende Erkrankung. Das heißt, wir würden uns mittelfristig schon wünschen, dass es Studien gibt, die nicht allein darauf zielen, Symptome zu verbessern, sondern es geht auch um krankheitsfreies Überleben, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberlebenszeitverbesserung. Das muss das langfristige Ziel sein.

Da ist es mit diesen Daten etwas schwierig, weil die damals bezüglich der Datenerhebung abgerissen sind. Das wurde damals abgebrochen, es wurden keine weiteren Daten erhoben. Insofern ist es für uns schwierig, aus der damaligen Studie diese von mir gerade angesprochenen, wirklich wichtigen Punkte herauszuholen, nämlich: Haben wir

Überlebenszeitverbesserung? Haben wir mindestens progressionsfreie Überlebenszeitverlängerung über die Symptomverbesserung hinaus? Die Gruppe, die wir heute Morgen von unserer Seite aus zusammenhaben, sind Herr Professor Grießhammer, der seit vielen Jahren die Leitlinien für uns mit koordiniert, Herr Professor Koschmieder hat sich ebenfalls seit vielen Jahren mit dem Thema auch in Leitlinien beschäftigt und Professor Heidel, jetzt von Jena nach Greifswald gewechselt mit offensichtlich stabilerem Internet als in Ostwestfalen-Lippe. Wenn ich Herrn Grießhammer als Beispiel nehme. Er hat sich ebenfalls seit Jahren mit den myeloproliferativen Erkrankungen beschäftigt. Insofern würde ich die Themen, die Sie gerade angesprochen haben, jetzt gerne an die Kollegen geben. Ich weiß nicht, ob es vielleicht fair ist, mit Herrn Grießhammer anzufangen, weil er die Leitlinien betreut hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann machen wir das doch, Herr Wörmann. – Herr Grießhammer.

Herr Prof. Dr. Grießhammer (DGHO): Vielen Dank. – Ich kann mich der Meinung von Herrn Wörmann erst einmal anschließen, ohne mich zu wiederholen. Für uns ist das Problem, dass Ruxolitinib, das der Standard bei der Myelofibrose ist, seine Wirksamkeit im Mittel nach drei Jahren verliert. Das sehen wir relativ konsistent. Das heißt, die Hälfte der Patienten ist nach drei Jahren nicht mehr auf Ruxolitinib. Insofern sind wir sehr froh, dass wir jetzt eine effektive Substanz haben, die genau in diesem Setting wirkt.

Die andere Frage ist: Wie sieht es in der ersten Linie aus? Da haben wir eigentlich das Ruxolitinib, aber man muss sagen, dass es für das Fedratinib hier auch Daten gibt, dass bei besonders großen Milzen oder bei Patienten, die Thrombozyten eher im unteren Bereich haben, die Wirksamkeit in der ersten Linie ebenfalls sehr gut ist, möglicherweise besser als beim Ruxolitinib. Das muss sich natürlich noch zeigen.

Kurz zu den Imbalancen, Herr Professor Hecken: Die gibt es, ganz klar. Warum, ist mir auch nicht klar. Nur der Punkt ist: Es kommt nachher auf das Ansprechen an. Da sprechen letztendlich das Fedratinib an und das Placebo nicht. Man kann sagen, gut, der Ausgangspunkt ist schlechter, aber ich muss sagen: Das geben die Imbalancen nicht her. Also, wenn das so schlimm wäre, würde sich auch bei Placebo letztendlich dann irgendwo etwas tun oder nichts tun. Das ist für mich keine Begründung gegen die Unwirksamkeit oder dass Placebo da irgendeinen Effekt hat. Wir wissen aus der Erfahrung, dass letztendlich die Placebogruppe oder auch Ruxolitinib, wenn es das nicht mehr tut, es dann auch wirklich nicht mehr tut. Das würde mich jetzt nicht stören.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Grießhammer. – Herr Professor Koschmieder Ergänzung und dann Herr Heidel.

Herr Prof. Dr. Koschmieder (German Study Group MPN): Sehr gerne. – Ich denke, ich schließe mich den beiden Vorrednern unbedingt an. Es ist sehr erfreulich, dass wir eine randomisierte Studie haben, in der Fedratinib ähnlich, muss man sagen, wie Ruxolitinib dem Placebo deutlich überlegen war, und zwar in den relevanten Endpunkten. Sie hatten das Milzansprechen bezüglich MRT versus Palpation angesprochen. Ich denke, das kann man sehr gut vergleichen, und in der klinischen Praxis setzen wir kein MRT ein, wir setzen typischerweise die Palpation ein, manchmal auch ergänzt durch die Sonographie.

Zweitens die Symptome, die durchaus mit dem Milzvolumen kongruent sind, wenn es große Milzen sind: Insofern ist das Ansprechen hier wirklich relevant. Es gibt die JAKARTA2-Studie, wo wir nach Ruxolitinib-Endversagen ein neues Agens haben. Ich denke, dass, wie vorher angesprochen, die Langzeitdaten und das Überleben in Zukunft sehr wichtig sein werden, zu sehen, wie das mit Fedratinib ist. Bisher gibt es keinen direkten Vergleich zwischen Fedratinib und Ruxolitinib. Ich denke, hier müssen weitere Daten erhoben werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Koschmieder. – Herr Heidel, bitte.

Herr Prof. Dr. Heidel (Universitätsmedizin Greifswald): Ich kann mich den drei Vorrednern nur anschließen. Es ist sehr wichtig, dass wir die Substanz als Alternative und Folgesubstanz für Ruxolitinib zur Verfügung haben. Was ich vielleicht über das bereits Gesagte hinaus noch anfügen kann, ist: Es ist eine unterschiedliche Spezifität, die hier vorliegt. Die unterscheidet sich von Ruxolitinib, sodass da keine deckungsgleiche Substanz vorliegt, sondern eine, die spezifischer JAK2 adressiert und die in der Analyse der betroffenen Moleküle in der Zelle ein anderes Profil aufweist, das heißt, eine Substanz, die auch in der Zweitlinie bei lange und schwer vorbehandelten Patienten noch effektiv ist und damit einen ganz klaren Need adressiert. Auch in der Erstlinie als alternative Substanz gibt es Patienten, bei denen man in der Ruxolitinib-Einleitung zurückhaltend wäre. Auch hier gibt es einen Bedarf, alternativ eine zweite Substanz zur Verfügung zu haben. Diesen Bedarf adressiert Fedratinib. Bei allen anderen Aspekten schließe ich mich meinen Vorrednern an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Heidel. – Jetzt habe ich die erste Wortmeldung: Herr Wenzel von der Patientenvertretung, bitte schön.

Herr Wenzel: Ich hätte eine Frage sowohl an den Unternehmer als auch an die Experten. Als Patientenvertretung begrüßen wir, dass wir neben Ruxolitinib eine zweite Substanz haben. Was wir aber nicht wissen, ist: Ist es eigentlich besser oder gleich gut oder wie auch immer zu Ruxolitinib? Meine Frage an den Unternehmer wäre: Ich gehe davon aus, dass wahrscheinlich keine Studien geplant sind, die Ruxolitinib direkt mit Fedratinib vergleichen. Meine Frage an die Experten wäre an dieser Stelle: Gibt es eine Möglichkeit, anhand anderer Datenerhebungen solche vergleichenden Daten zu bekommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wenzel. – Dann fangen wir mit dem pU an. Wer möchte? – Frau Dr. Möhlenbrink, bitte.

Frau Dr. Möhlenbrink (Bristol-Myers Squibb): Vielen Dank. – Es ging um die Frage eines direkten Vergleichs Fedratinib versus Ruxolitinib in klinischen Studien. Da läuft aktuell keine Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Möhlenbrink. Kliniker? – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, zu Alternativen möchte sich Herr Koschmieder äußern. Entschuldigung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es geht um die Frage, ob ein Register möglich wäre. Wir haben vorher nachgedacht und intensiv diskutiert, ob man diese Frage, weil es mit einer randomisierten Studie nicht mehr lösbar ist, ob man vielleicht Registerdaten heranziehen könnte. Deshalb verweise ich direkt an ihn.

Herr Prof. Dr. Koschmieder (German Study Group MPN): Ja, genau. – Es gibt das nationale Register der German Study Group für MPNs. Mittlerweile sind dort 4.300 Patienten eingeschlossen, ungefähr ein Drittel mit Myelofibrose. Hier haben wir seit 2012 – Frau Döhner aus Ulm und ich leiten das Register – Patienten prospektiv eingeschlossen. Solche Vergleiche sind im Rahmen dieses Registers durchaus möglich und wären, glaube ich, auch wichtig, zu erheben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Koschmieder. – Herr Wenzel, okay?

Herr Wenzel: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann habe ich jetzt Frau Müller, KBV, dann Frau Hager, GKV-SV. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe einige Fragen und beginne mit der Frage zur modifizierten MFSAF-Version. Die wurde von der Fachberatung Medizin unklar valide bewertet. An den pharmazeutischen Unternehmer, vielleicht auch an die Fachgesellschaften die Bitte, ob Sie dazu ausführen könnten. – Das wäre das Erste.

Dann hätte ich noch eine Frage an die Fachgesellschaften. In der JAKARTA-Studie, also Anwendungsgebiet 1, hat sich ein Vorteil bei den Sekundärmalignomen gezeigt. Könnten Sie darauf eingehen könnten, ob es hier einen klinischen Hintergrund gibt oder irgendetwas, wie Sie das einschätzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Müller. Wer möchte für den pU? – Frau Möhlenbrink, bitte.

Frau Dr. Möhlenbrink (Bristol-Myers Squibb): Zum MFSAF möchte ich sagen, dass die gleichen sechs Symptome erhoben werden, die für die Myelofibrose charakteristisch sind. Dazu zählen Juckreiz, Knochenschmerzen, abdominale Schmerzen, Nachtschweiß, die gesamten sechs Symptome. Wir sehen den Fragebogen als valide an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, Nachfrage?

Frau Dr. Müller: Sie haben in der Stellungnahme auch auf Ruxolitinib abgehoben. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen. Da ist wohl ein Item ebenfalls nicht ausgewertet worden, das dem entspricht, was bei dem modifizierten Fragebogen weggefallen ist. Vielleicht können Sie dazu noch ein wenig ausführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Möhlenbrink.

Frau Dr. Möhlenbrink (Bristol-Myers Squibb): Vielen Dank. – Da gab es noch das siebte Item „Inaktivität“. Das ist nicht in die Gesamtscorebewertung eingeflossen. Insofern wurden die gleichen sechs Items erfasst und bewertet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Der zweite Teil der Frage ging an die Kliniker. Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Grießhammer, bitte.

Herr Prof. Dr. Grießhammer (DGHO): Bezüglich der Sekundärmalignome vielleicht zum Hintergrund: Die MPN haben generell eine erhöhte Sekundärmalignomrate. In den Ruxolitinib-Studien war es so, dass wir ein Signal bezüglich maligner Hauttumoren hatten, wobei nicht klar war, ob das von der Hydroxyurea-Vorbehandlung kommt. Warum das hier weniger ist, ist mir nicht plausibel. Ich würde das genauso als Zufallskonstellation wie die eingangs erwähnte Imbalance in der Stratifizierung ansehen. Ob das für Fedratinib protektiv ist, das glaube ich nicht. Ich würde es eher als Zufall einschätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Sehen das die anderen Kliniker genauso? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, ein großes Thema hier ist die Nachverfolgung, was ich am Anfang sagte: Wir haben keine Daten zu PFS, nicht zu Overall Survival, obwohl die Patienten acht und neun Jahre aus der Therapie heraus sind. Das ist genau das, was man gerne hätte, solche Daten zu beantworten, sowohl was andere Tumoren als auch sekundäre Leukämien angeht. Sie erinnern sich vielleicht, dass wir das so intensiv mit Hydroxyurea schon einmal diskutiert haben. Ob das an sich leukämogen ist, ist die große Frage in der Medizin. Es ist eine offene Frage, und das ist unbefriedigend. Aber daraus einen Vorteil abzuleiten, finde ich gewagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann haben wir Herrn Professor Koschmieder.

Herr Prof. Dr. Koschmieder (German Study Group MPN): Ich stimme dem zu. Ich denke, das ist ein anderes Finding, aber diese fünf Fälle sind einfach noch zu wenig. Auch da stimme ich Herrn Wörmann zu. Wir brauchen mehr Zeit, um das zu werten. Vielleicht noch zum ersten

Punkt: Ich würde als Kliniker die sechs Symptome, die ausgewählt wurden, als valide ansehen. Das sind wirklich die, die in der täglichen Praxis relevant sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Heidel, Sie nicken. Das bekommen wir nicht ins Protokoll. Wollen wir das Nicken noch übersetzen?

Herr Prof. Dr. Heidel (Universitätsmedizin Greifswald): Ja, ich stimme dem Gesagten der Kollegen voll und ganz zu. Dem habe ich nichts hinzuzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Heidel. – Frau Müller, sind Ihre Fragen damit fürs Erste beantwortet?

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank. Das ist vielleicht eine Fragestellung, die sich möglicherweise im Rahmen eines Registers – ich weiß nicht, ob Sie die Sekundarmalignome erheben, aber Safety werden Sie sicherlich erheben – beantworten ließe, weiß man nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt hat sich Frau Glogger vom pU gemeldet. Frau Glogger zur Ergänzung, danach kämen Frau Hager, GKV-SV, Frau Bartz von der Fachberatung Medizin und Frau Behring von der Arzneimittelabteilung. Aber zunächst Frau Glogger.

Frau Glogger (Bristol-Myers Squibb): Wir haben jetzt viel über die langfristigen Ergebnisse diskutiert. Ich kann verstehen, dass dies eine relevante Fragestellung ist. Für die Nutzenbewertung liegt mit der RCT ausreichend Evidenz vor, die wir hier bewerten, eben auch positive Daten im Bereich der Morbidität sehen mit einem relativen Risiko von 45 beim Milzvolumenansprechen, und alles Weitere ist derzeit nicht vorliegend und befindet sich im Fluss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann haben wir jetzt Frau Hager, GKV-SV, danach Frau Bartz und Frau Behring.

Frau Hager: Vielen Dank. – Ich möchte gerne einige Rückfragen zu der Diskussion zu Beginn der Anhörung stellen, als es um die Therapie im Anwendungsgebiet ging; einmal zur Erstlinientherapie. Da wurde gesagt, dass Fedratinib insbesondere eine Ergänzung zu Ruxolitinib in der Erstlinie darstellt, insbesondere - und dann wurden Patienten mit sehr großen Milzen oder Thrombozyten im unteren Bereich genannt. Wie kann man sich die Therapie in der Erstlinie vor Zulassung von Fedratinib vorstellen? Wurde da nur Ruxolitinib eingesetzt, oder gibt es auch Patienten im Anwendungsgebiet, bei denen BSC noch eine Rolle spielt? – Das zur Erstlinientherapie.

Bei der Zweitlinientherapie ist es so, dass beim Einsatz von Fedratinib in der Fachinformation empfohlen wird, dass mit Ruxolitinib sechs Monate vorbehandelt werden sollte, bevor man von einem unzureichenden Ansprechen der Therapie reden kann, also wenn Fedratinib nach Ruxolitinib eingesetzt werden würde. Wie ist da die Erfahrung in der Praxis? Ist es meistens so, dass man sechs Monate mit Ruxolitinib vortherauert, oder sind das andere Zeiträume?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hager. – Wer möchte dazu von den Praktikern etwas sagen? – Herr Professor Heidel, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Heidel (Universitätsmedizin Greifswald): Da waren zwei Fragen, Erstlinie, wie sich der Einsatz entscheidet, und die Frage, die sich daran anschloss mit BSC: Gibt es noch Patienten, für die das eine Option ist? Ich beginne mit dem Aspekt: Die Patienten gibt es natürlich. Es gibt Patienten, die eine geringe Symptomschwere aufweisen und deshalb nicht primär mit dem JAK-Inhibitor behandelt werden. Diese Population ist dadurch unbeeinträchtigt. Jetzt haben wir potenziell zwei Substanzen in der Erstlinie. Da würde ich in der Praxis nach dem potenziellen Nebenwirkungsprofil und den Vorerkrankungen des Patienten entscheiden. So lässt sich aus meiner Sicht eine gute Abgrenzung treffen.

Bei der Zweitlinie war Ihre Frage: Muss man sechs Monate behandeln? Das ist aus meiner Sicht eine sinnvolle Ergänzung, da es sonst potenziell zu frühzeitigen Abbrüchen kommt, in denen ein vollständiges Ansprechen, gerade was die Milzgröße angeht, potenziell noch nicht

erreicht ist. Was davon unabhängig zu bewerten ist, ist die Verträglichkeit der Medikation. Für die würde man nicht die komplette Zeit behandeln. Wenn Unverträglichkeiten oder schwerwiegende andere Aspekte auftreten, kann auch ein frühzeitiger Wechsel erfolgen. Aber für die suffiziente Beurteilung des Ansprechens halte ich eine mehrmonatige Empfehlung zur Behandlung durchaus für sinnvoll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Heidel. – Ich habe jetzt eine Wortmeldung von Frau Möhlenbrink. Ich nehme an dazu, Frau Möhlenbrink, dann die Frage an Frau Müller: Sie haben sich jetzt gemeldet, Frau Müller, auch dazu eine Nachfrage, oder?

Frau Dr. Müller: Nein, keine Nachfrage, eine andere Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann jetzt Frau Möhlenbrink.

Frau Dr. Möhlenbrink (Bristol-Myers Squibb): Vielen Dank. – ich möchte noch ergänzen, dass gemäß Fachinformation von Fedratinib keine Mindestdauer der Vorbehandlung von Ruxolitinib erforderlich ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt eine Wortmeldung von Herrn Grießhammer.

Herr Prof. Dr. Grießhammer (DGHO): Ja, es hängt auch von der klinischen Situation ab. Sechs Monate ist bei uns Standard, aber es gibt Situationen, in denen man nicht abwarten will. Dann würde man diese sechs Monate nicht abwarten.

Aber noch kurz zu Ihrer anderen Frage: Gibt es noch Best Supportive Care bzw. Watch-and-Wait? Klare Antwort: Die gibt es. Wir machen gerade die Neuauflage der Leitlinien für die DGHO zum Thema Myelofibrose. Da ist ganz klar festgelegt, dass wir bei Niedrigrisikopatienten ohne Beschwerden weiter Watch-and-Wait als eine Standardtherapie oder einen Standardweg ansehen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Grießhammer. – Jetzt haben wir noch Herrn Professor Koschmieder.

Herr Prof. Dr. Koschmieder (German Study Group MPN): Vielleicht noch ergänzend zu den Sonderfällen: Es gibt durchaus Patienten, die besonders durch eine Thrombozytose, also zu hohe Thrombozytenwerte oder Leukozyten als Leukozytose auffallen und dadurch gefährdet sind, zum Beispiel für Thrombosen. Da würde man im Einzelfall auch noch Hydroxyurea einsetzen, also nicht nur Best Supportive Care, sondern noch andere Substanzen, die zwar Off Label sind, mit denen wir aber gute Erfahrungen haben. Was die Länge der Vorbehandlung angeht, würde ich auch sagen: In der Praxis warten wir wahrscheinlich eher drei Monate ab, ob das Ruxolitinib wirkt, und würden dann umstellen, als es sechs Monate durchzugeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt schaue ich in Richtung Frau Hager. Frau Hager, sind die ersten beiden Fragen beantwortet?

Frau Hager: Ja, vielen Dank. – Ich hätte noch eine Anschlussfrage, bei der es auch um diese Niedrigrisikopatienten geht, wenn ich darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Hager: In der Studie wurden lediglich Patienten mit Hochrisiko- oder Intermediär-2-Risiko eingeschlossen. Zugelassen ist Fedratinib für alle Risikoklassen. Wie schätzen Sie die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die anderen Risikoklassen, also mit einer besseren Prognose, ein? Vielleicht könnten Sie auch eine Einschätzung dazu geben, wie groß diese Population ist, die in der Studie nicht eingeschlossen wurde, oder von der Sie eben gesagt haben, dass dort möglicherweise BSC, Watch and Wait oder Hydroxyurea eingesetzt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu? – Frau Möhlenbrink, bitte.

Frau Dr. Möhlenbrink (Bristol-Myers Squibb): Ich möchte ergänzen, dass in die JAKARTA2-Studie auch Intermediär-1-Patienten mit Symptomen eingeschlossen wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Hager, ist das befriedigend?

Frau Hager: Eine Einschätzung der Kliniker würde ich sehr hilfreich finden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Grießhammer, bitte.

Herr Prof. Dr. Grießhammer (DGHO): Im Prinzip hatten wir bei Ruxolitinib dieselbe Situation, dass die Zulassungsstudien nur Hochrisiko- und Intermediär-2 inkludierten und dann die eigentliche Zulassung bei uns breiter war. Darüber sind wir auch ganz froh, weil die Intermediär-1-Patienten, also eins darunter, nicht so friedlich sind, wie man denkt. Da treten oft Probleme auf, sodass wir bei Ruxolitinib schon sehr glücklich waren, dass die Zulassung breiter war und wir daher die Freiheit haben, es einzusetzen. Das ist mit Fedratinib ganz analog. Natürlich gibt es die Niedrigrisikopatienten, wie ich sagte, die gar keine Probleme machen. Da wird man es auch nicht einsetzen. Aber Sie müssen die Historie sehen. Die JAKARTA-Studie ist vor zehn Jahren und länger konzipiert worden. Da war das noch ein Thema. Heute würde man das so nicht mehr machen, weil diese Risikoklassifikation relativ alt und starr ist und eigentlich nicht mehr den von uns heute geforderten Gegebenheiten entspricht, wo wir auch molekulare Dinge und andere Situationen betrachten. Also, insofern sind wir sehr froh, dass es diese Zulassung gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grießhammer. – Jetzt habe ich Herrn Professor Koschmieder.

Herr Prof. Dr. Koschmieder (German Study Group MPN): Ich würde noch ergänzen, dass es nach diesem DIPSS-Score, den wir einsetzen, durchaus Niedrigrisikopatienten gibt, die aber sehr starke Symptome haben; denn nicht alle Symptome werden mit diesen Risikoscores erfasst. Auch da finde ich es gerechtfertigt, diese Substanzen einzusetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt gehe ich noch mal zurück zu Frau Hager. Frau Hager, okay?

Frau Hager: Vielleicht noch die Rückfrage, wie Sie bei den Ergebnissen, die wir in den Studien sehen, die Übertragbarkeit auf die Patienten mit besserer Prognose sehen, ob Sie da ähnliche Ergebnisse erwarten, oder davon ausgehen, dass es anders wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Wörmann und dann Herr Koschmieder.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben das im Vorfeld diskutiert, und Herr Grießhammer hat es gerade aufgegriffen. Wir würden trotz der Verfügbarkeit und der Zulassungsbedingungen nicht davon abgehen, dass wir Best-Supportive-Care-Patienten haben, und das sind – wir haben es, glaube ich, gerade mitbekommen – nicht alleine die, die in einem Score landen, sondern die, die symptomatisch sind. Da liegen wir ganz nah bei dem, was uns die Substanzen, auch Fedratinib, im Moment liefern, nämlich eine Symptomverbesserung. Was Sie grade mit der günstigen Prognose ansprachen, Frau Hager, ja, aber da sind wir nicht sicher, ob wir die Prognose verbessern bei diesen Substanzen. Das heißt, wir sind, glaube ich, deutlich näher an den Patienten dran. Was wir Ihnen im Moment nicht liefern können, ist die Zahl, die Sie gerne hätten, wie viele Best-Supportive-Care-Patienten – vielleicht dazu Herr Koschmieder, ob Sie auf die Schnelle Daten aus dem Register dazu bekommen für Patienten, die initial nicht behandelt werden. Das wäre genau das, was wir jetzt brauchen. Ich glaube, das war die Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Koschmieder.

Herr Prof. Dr. Koschmieder (German Study Group MPN): Ich habe gerade nachgeschaut: Eben war die Frage: Wie viele Patienten sind Niedrigrisiko? Bei uns in der Real-World-Analyse war das sehr unterschiedlich von den Erstversorgern. In der Uniklinik haben wir meistens mehr

Patienten mit Hochrisiko, bei den niedergelassenen Kollegen etwas mehr Patienten mit Niedrigrisiko. Das waren ungefähr 13 bis 20 Prozent. Ich denke aber, diese Real-World-Analysen sind wirklich wichtig, um die Frage, die Sie gestellt haben, zu beantworten, nämlich: Wie übertragbar ist das Ganze von solchen randomisierten und kontrollierten Studien auf die Gesamtheit der Patienten, die mittlerweile mit Ruxolitinib zum Beispiel behandelt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Koschmieder. – Frau Hager, ist das jetzt okay?

Frau Hager: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war auch Ihre Frage, Frau Behring oder in die Richtung? – Okay. – Dann hätte ich jetzt Frau Bartz von der Fachberatung Medizin und danach Frau Müller. – Frau Bartz, bitte.

Frau Bartz: Ich habe drei Fragen, die an den pharmazeutischen Unternehmer gehen. Die ersten beiden Fragen beziehen sich auf das Milzansprechen. Da hatten wir in der Nutzenbewertung einige Kritikpunkte hinsichtlich der Operationalisierung adressiert. Ein wichtiger Aspekt, den ich hier ansprechen und zu dem ich gern Ihre Einschätzung haben möchte, ist der Aspekt für die Personen, die die Behandlung vorzeitig abbrechen. Es sollten keine MRT oder CTs mehr erfolgen, sondern einfach nur die Palpation. Hier die erste Frage: Wie schätzen Sie die Vergleichbarkeit zwischen Palpation und MRT und CT-Scan ein?

Die zweite Frage zum Milzansprechen bezieht sich auf den Aspekt: In dem Fall, dass die zwei Gutachter diesen CT- oder MRT-Scan nicht auswerten konnten, kam es zur Relevanz dieses Chief Medical Officers, der quasi über das notwendige Verfahren, über die Bild- und Messqualität entschied. Hier wäre die Frage: Wie häufig kam das tatsächlich vor? Dazu haben wir keine Angaben in den Unterlagen gefunden. Und: Hätte das gegebenenfalls Auswirkungen auf die Analysen gehabt? Auch hierzu haben wir keine Anmerkungen gefunden.

Die dritte Frage zu dem Symptomfragebogen des MFSAF, dem EQ-5D-VAS und zum Lebensqualitätsinstrument, dem EORTC, schließe ich direkt an. Da hatten wir adressiert, dass in diesen Fragebögen ein relativ hoher Zensierungsanteil besteht. Was uns hier fehlt, sind die Angaben zu den sogenannten Zensierungsgründen und explizit die Häufigkeit der Zensierungsgründe. Deshalb die Frage an Sie: Liegen Ihnen die Daten vor, könnten Sie uns die vorlegen? – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bartz. – Sie haben eine lange Pause gehabt, Frau Hofmann-Xu, sonst sind Sie immer vorher dran. – Bitte schön.

Frau Hofmann-Xu (Bristol-Myers Squibb): Vielen Dank, Herr Professor Hecken und vielen Dank für Ihre Fragen, Frau Bartz. – Ich fange mit Ihrer ersten Frage an. Es geht darum, wie vergleichbar ein Milzansprechen zwischen MRT bzw. CT und Palpation ist. Ich bin keine ausgebildete Medizinerin, deshalb kann ich erst einmal auf der Datenebene über die Effekte sprechen. Wir haben im Dossier tatsächlich beide ausgewertet, einmal Milzansprechen mit MRT zum Ende von Zyklus 3 und 6, einmal Milzansprechen mit Palpation zum Ende von Zyklus 3 und 6. Beide Analysen liefern statistisch signifikante Vorteile von Fedratinib. – Das zu Ihrer ersten Frage.

Die zweite Frage bezieht sich auf den Review des Chief Medical Officer für das Bildverfahren für Milzansprechen. Uns liegen keine Zahlen vor, wie viele Fälle es gab, bei denen Chief Medical Review involviert wurde. Aber es wurde in dem Studienprotokoll festgelegt: Es gibt einen Anhang, 16.1.9 oder so für die ERT-Reviews. Es wurde in diesem Anhang festgelegt, dass alle Fälle, in denen der Chief Medical Review involviert war, vollständig dokumentiert werden müssen. Insofern gehen wir hier aufgrund des Chief Medical Officers nicht von einer verzerrten Analyse aus.

Zu Ihrer dritten Frage, die sich auf den Zensierungsanteil bei MFSAF und EQ-5D bezieht: Es ist so, Sie haben es bestimmt schon gelesen: Wir haben im Dossier konsistente Time-to-Event-Analysen dargelegt, und Patienten, die einen Cross Over hatten, wurden zum Zeitpunkt des Cross Overs zensiert. Für die PROs zum Beispiel, hier MFSAF und EQ-5D, wissen wir, es gab in der Placebogruppe insgesamt 10 Patienten mit frühem Cross Over, und fünf davon hatten danach Fedratinib 400 mg erhalten. Das heißt, man kann hier ungefähr pi mal Daumen schätzen, 5 Placebopatienten wurden auf jeden Fall zum Zeitpunkt des Cross Overs zensiert.

Dann gibt es noch Patienten, die zum Beispiel aufgrund anderer Ursachen Therapieabbrüche hatten. Ich schaue kurz in meine Notizen. Wenn Sie mir eine Sekunde geben, kann ich Ihnen die konkreten Zahlen nennen. – Unter Fedratinib gab es am Ende von Zyklus 6 18 Patienten mit fehlenden Werten, davon hatte ein Patient Krankheitsprogression. Unter Placebo hatten 32 Patienten fehlende Werte, davon diese 10 Patienten, die Krankheitsprogression hatten; deshalb frühes Cross Over. Fünf davon hatten Fedratinib 400 mg erhalten. Insgesamt haben wir im Dossier und in der schriftlichen Stellungnahme Analysen eingereicht, die Effekte in die gleiche Richtung gezeigt haben, und wir haben durchaus positive und statistisch signifikante Effekte unter Fedratinib hinsichtlich Milz- und Symptomansprechen gesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Hofmann-Xu. Frau Bartz, Sie hinterfragen jetzt kritisch, ob das, was wir gehört haben, Ihren Anforderungen entspricht oder nicht. Bitte schön.

Frau Bartz: Genau. – So schnell konnte ich das jetzt nicht dokumentieren. Ich bin der Meinung, die Zensierungshäufigkeiten stehen nicht in den Stellungnahmen. Das ist das, was uns interessiert. Sie hatten in den Analysen gesagt, dass Patienten, die einen Baselinewert von Null hatten, zu Tag 1 zensiert wurden. Es gab unterschiedliche Zensierungsgründe. Uns würde für die Symptomfragebögen, als auch für die Lebensqualität interessieren, wie die Häufigkeiten waren. Ich konnte jetzt nicht so schnell mitschreiben, deshalb wäre es schön, wenn Sie uns das vielleicht im Nachgang zuschicken können. Das wäre gut.

Zum Chief Medical Officer nur noch eine Nachfrage: Sie haben gesagt, es wurde dokumentiert, aber ging das in die Analysen mit ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hofmann-Xu, bitte.

Frau Hofmann-Xu (Bristol-Myers Squibb): Der Algorithmus für das Milzansprechen legt fest, dass zwei unabhängige Gutachter das Milzansprechen beurteilen müssen. Wenn bei einem Gutachter kein so genanntes evaluable Milzansprechen vorlag, dann muss der Chief Medical Officer involviert werden. Nur so kann letztendlich ein Milzansprechen festgelegt werden. Also, wir sind uns sicher, dass alle Ergebnisse entweder durch beide Gutachter, wenn es konsistente Meinungen gab, oder durch die dritte Person, sprich den Chief Medical Officer, letztendlich beurteilt wurden. Deshalb gehe ich hier von keinem Verzerrungspotenzial aus.

Frau Bartz: Danke schön, die Frage hat sich damit erledigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt frage ich Frau Holtkamp: Haben Sie zu dem Komplex oder eine andere Frage? Ansonsten wäre Frau Müller an der Reihe.

Frau Dr. Holtkamp: Es ist eine andere Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann hat Herr Kulig direkt dazu eine Frage. – Okay. – Danach kämen Frau Müller und Frau Holtkamp.

Herr Kulig: Ich wollte nur, Frau Hofmann, die Bitte unterstreichen, dass es für uns wichtig ist, Gründe und Häufigkeit nachzuliefern. Sie haben jetzt auch nachgeliefert und gesagt, beim EQ-5D-VAS haben Sie fehlende Daten als Non-Responder gewertet. Wenn sehr viele Cross Over im Placeboarm als Non-Responder gewertet werden, kann man sich leicht vorstellen, dass da eine gewisse Verzerrung, wenn man die aus dem Vergleichsarm als Non-Responder wertet, vorliegen könnte. Deshalb, wie gesagt, nur noch mal zur Unterstreichung, dass wir wirklich

diese Zensierungshäufigkeiten und Gründe sehen wollen, um eine mögliche Verzerrung beurteilen oder ausschließen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kulig, wir haben Sie nur fragmentarisch verstanden. Vielleicht könnten Sie kurz den ersten Teil wiederholen. Also, Faktum ist, Sie werden sagen, Sie wollen die Zensierungshäufigkeiten und Zensierungsgründe etc. pp. sehen, die wollen Sie dargelegt haben. Aber vielleicht können Sie dazu noch einmal ausführen.

Herr Kulig: Ich hatte das an dem Beispiel versucht. Zum Beispiel beim EQ-5D haben Sie jetzt auch nachgeliefert und mit der Stellungnahme ausgeführt, dass Sie fehlende Werte als Non-Responder gewertet haben. Wenn solche Cross Over und daraus resultierende fehlende Daten sehr viel mehr im Placeboarm, was im Studienprotokoll so vorgesehen ist, vorkommen, dann könnte eine gewisse Verzerrung sein, wenn in dem Placeboarm/Vergleichsarm viel mehr als Non-Responder gewertet werden. Deshalb ist es uns ein Anliegen, um die Daten zu beurteilen, dass wir die Häufigkeiten und Gründe bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist klar. Okay. Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Müller und danach Frau Holtkamp. – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

Frau Dr. Müller: Danke schön. – Ich habe noch zwei Fragen, eine an den pharmazeutischen Unternehmer, das ist eine methodische Frage, und eine an die Kliniker, das ist eine fachliche Frage. An den pharmazeutischen Unternehmer: Wir haben jetzt viel über die Morbiditätsendpunkte gesprochen. Beim Symptomansprechen mit modifizierendem MFSAF 50 prozentige Reduktion im PFS hatte die Fachberatung Medizin in ihrer Bewertung die Mittelwertsdifferenzen dargestellt, wo sich ein sehr hoch signifikanter Vorteil zeigte, und darauf hingewiesen, dass ein Effektschätzer im Sinne eines relativen Risikos für diesen Endpunkt nicht eingereicht worden ist, wenn ich das richtig verstanden habe. Könnten Sie bitte noch mal zu Time to Event versus relative Risikoauswertung bei Morbiditätsendpunkten, insbesondere beim modifizierten MFSAF, ausführen?

Dann habe ich an die Kliniker eine Frage: Herr Professor Wörmann hat es am Anfang mit dem clinical hold aufgrund der aufgetretenen Wernicke-Enzephalopathien insbesondere im höher dosierten 500 mg-Arm, der nicht zugelassen wurde, kurz angesprochen. Nun haben wir hier auch noch bei der Wernicke-Enzephalopathie 10 Prozent Fälle unter Fedratinib, 4,2 Prozent interessanterweise auch im Placeboarm, allerdings, wie es üblich ist bei MedDRA-Codierung, sowohl nachgewiesene Fälle als auch Verdacht auf. Da wird ja nicht differenziert. Können Sie sich irgendwie erklären, dass man im Vergleichsarm auch vier Fälle hatte? Gibt es da irgendeine Prädisposition, die möglicherweise mit der Grunderkrankung zusammenhängt? – Das waren meine Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Beginnen wir mit Frau Hofmann-Xu.

Frau Hofmann-Xu (Bristol-Myers Squibb): Vielen Dank für Ihre Frage, Frau Müller. Gerne beantworte ich Ihre erste Frage, die sich auf die Time-to-Event-Analyse versus relative Risiken bezieht. Wie ich vorhin schon erläutert habe, haben wir im Dossier die Time-to-Event-Analysen für alle Endpunkte dargestellt. Es gibt zwei Hauptgründe, warum wir das so gemacht haben. Grund eins: Es gibt diesen Cross Over unter den Placebopatienten nach sechs Zyklen. Das heißt, es könnte danach schon ein Verzerrungspotenzial geben, wenn man den Effekt zwischen Fedratinib und Placebo vergleicht. Der zweite Grund ist: Es gibt auch unterhalb der Behandlungsgruppe patientenindividuell lange Beobachtungszeit, diese möchten wir auch mit einer Time-to-Event-Analyse berücksichtigen. Insofern ist eine Time-to-Event-Analyse aus unserer Sicht die adäquate Analyse.

Jetzt spezifisch zum Milzansprechen, weil der Endpunkt ein wenig speziell ist: Milzansprechen bzw. der MFSAF-Fragebogen wurde in der Studie JAKARTA bis Ende Zyklus 6 erhoben. Das heißt, in diesem Kontext würden wir jetzt keinen großen Unterschied in dem Therapieeffekt

erwarten, der mit einer Time-to-Event- oder mit einer Responderanalyse gemessen wurde. Falls Sie sich dafür interessieren, haben wir auch das relative Risiko für das Milzansprechen vorliegen. Es gibt nach sechs Zyklen ein relatives Risiko zwischen Fedratinib und Placebo von ungefähr 4,7, und es ist auch statistisch signifikant, also insofern ganz konsistent zu dem Effekt der Time-to-Event-Analyse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hofmann-Xu. – Nachfrage Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Es wäre schön, wenn Sie das noch nachliefern könnten, das relative Risiko mit allen dazugehörigen Werten, Konfidenzintervallen usw.

Frau Hofmann-Xu (Bristol-Myers Squibb): Das machen wir.

Frau Dr. Müller: Die FB Med hatte das auch angemerkt, wenn Sie für diesen Endpunkt das gleichwertig für Time-to-Event sehen, ich habe schon verstanden. Für die anderen wollen Sie damit gewisse mögliche Verzerrungen korrigieren. Ist auch üblich, Time-to-Event-Analyse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Zweiter Teil, Herr Wörmann und Herr Grießhammer.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann vielleicht anfangen. In der zusammenfassenden Stellungnahme kam die Rückmeldung, dass die Enzephalopathie kein Problem mehr ist. Das könnte eine Kombination aus Aufmerksamkeit und Dosierung sein. Das müssten die Kollegen noch bestätigen, damit das glaubwürdig überkommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Grießhammer hat sich gemeldet. Herr Grießhammer, können Sie die Glaubwürdigkeit der Aussage von Herrn Wörmann untermauern – mit all Ihrer wissenschaftlichen Gewichtung und Ihrer Kompetenz, die Sie in die Leitlinie einbringen? Herr Wörmann ist wieder am Fishing for Compliments.

Herr Prof. Dr. Grießhammer (DGHO): Offensichtlich. – Es ist so: Wir haben uns die Fälle alle noch einmal angesehen. Gerade die, die eine Wernicke-Enzephalopathie erlitten hatten, waren schwerstkranke kachektische Patienten. Ich erinnere mich an einen, der sogar eine Ernährungssonde hatte. Ich meine, solche Patienten sollten überhaupt nicht in eine Studie kommen, muss man klar sagen. Aber es wundert nicht – und das war die berechtigte Frage von Frau Müller –, warum auch im Placeboarm. Das ist genau der Grund; es sind fortgeschrittene Patienten im Krankheitsstadium in die Studie inkludiert worden, die dann auch ein Profil haben, so eine Erkrankung zu entwickeln. Insofern wundert mich das nicht, dass das im Placeboarm ist. Mich hat es eigentlich eher gewundert, dass aufgrund der allerdings retrospektiv eingesehenen Daten die Studie unterbrochen worden ist, was für die Entwicklung und für die Patienten nicht richtig gut, aber unter Sicherheitsaspekten unvermeidlich war. Ich glaube, dass dieser Aspekt der Wernicke-Enzephalopathie eher in den Hintergrund rücken wird. Ich erwarte da keine weiteren Probleme.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Sehen Sie das, Herr Koschmieder, und Herr Professor Heidelberg, in ähnlicher Richtung?

Herr Prof. Dr. Koschmieder (German Study Group MPN): Ja, ich sehe das ähnlich. Ich glaube, wir waren damals schon aus klinischer Sicht erstaunt, dass diese Fälle aufgetreten waren. Soweit ich informiert bin, sind die aufgearbeitet worden. Da sind, soweit ich weiß, in Abstract-Form publiziert, von neun Fällen sind nur wenige – ich habe einen im Kopf, möglicherweise bildgebend noch zwei mehr –, die sich wirklich als Wernicke-Enzephalopathie bestätigt hatten. Ich möchte nur darauf hinweisen, dass wir auch Einzelfälle von progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie sehen in immer mehr Studien, gar nicht nur bei den Myelofibrose-Patienten, sodass ich denke, dass die Awareness und die MedDRA-Codierung wirklich wichtig sind. Ich erwarte, wie Herr Grießhammer auch, keine plötzliche Zunahme dieser Fälle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich noch Herrn Heidelberg. Sehen Sie das genauso, Herr Heidelberg?

Herr Prof. Dr. Heidel (Universitätsmedizin Greifswald): Da kann ich mich anschließen. Ich erwarte ebenso keine Zunahme. Das ist, wie schon von den Vorrednern ausgeführt, ein Aspekt der Malnutrition und des Allgemeinzustandes der Patienten, die da behandelt und eingeschlossen wurden. Insofern ist dem nichts hinzuzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt hat sich Frau Dr. Möhlenbrink vom pU noch gemeldet. Ich nehme an, dazu. Dann würden wir mit Frau Holtkamp und Frau Hager weitermachen. Danach würde ich die Rednerliste gerne schließen, weil wir eigentlich durch sein müssten.

Frau Dr. Möhlenbrink (Bristol-Myers Squibb): Vielen Dank. – Ich wollte aus pharmazeutischer Sicht ergänzen, dass wir transparent damit umgehen, dass die Fälle aufgearbeitet wurden. Es konnte ein Verdachtsfall im 500-mg-Arm als gesichert bestätigt werden, was nicht die fachinformationskonforme Dosierung ist. In der Fedratinib-Fachinformation gibt es eine risk mitigation strategy, die hier implementiert wird, und es soll regelmäßig auf Thiaminlevel getestet werden, weil die Patientensicherheit an erster Stelle steht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt habe ich Frau Holtkamp und dann Frau Hager.

Frau Dr. Holtkamp: Ich wollte auch das Nebenwirkungsprofil ansprechen. Zur Wernicke-Enzephalopathie haben Sie schon ausführliche Ausführungen gemacht. Die Nebenwirkungen sind im Vergleich zu Placebo wenig überraschend ausgeprägter. Deshalb wollte ich bei den Klinikern nachfragen, wie Sie das einschätzen. Ihrer schriftlichen Stellungnahme habe ich entnommen, dass Sie meinen, dass das alles doch recht gut händelbar ist. Können Sie das noch einmal bestätigen? Denn es sind nicht nur Laborwerte, bei denen es Nachteile gab. Mich würde ergänzend interessieren, wie Sie das Nebenwirkungsprofil zu Ruxolitinib einschätzen. Es gibt bisher keinen direkten Vergleich, aber wie ist da Ihre klinische Erfahrung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Holtkamp. – Wer möchte beginnen? Bitte schön, Herr Professor Heidel.

Herr Prof. Dr. Heidel (Universitätsmedizin Greifswald): Ich fange einmal mit dem zweiten Aspekt an: Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu Ruxolitinib. Was man beim Fedratinib mehr gesehen hat, sind diese gastrointestinalen Nebenwirkungen, die, wie Sie ausgeführt haben, behandelbar und supportiv medizierbar sind. Dazu sind die Informationen vorhanden. Es wird auch darauf hingewiesen, sowohl was Antiemese angeht, die konsequent betrieben werden muss, als auch die Behandlung möglicherweise auftretender Diarrhöen. Hier ist es zum einen so, dass dies mit den empfohlenen Medikamenten in den allermeisten Fällen beherrschbar ist.

Zum Zweiten liegen Langzeitbeobachtungen bei einigen Patienten vor, die vermuten lassen, dass diese Toxizität vor allen Dingen in den ersten Zyklen eine Rolle spielt und im weiteren Verlauf eher abnimmt. Im Vergleich zum Ruxolitinib ist es so, dass auch da bestimmte Nebenwirkungen bekannt sind, zum Beispiel, Virusreaktivierungen, die circa 5 Prozent der Ruxolitinib-Patienten betreffen. Das ist ein Signal, das wahrscheinlich der etwas geringeren Spezifität von Ruxolitinib zuzuschreiben ist und das so beim Fedratinib aus den bisher vorliegenden Daten nicht extrahierbar war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Heidel. – Herr Wenzel, haben Sie eine Nachfrage dazu, oder Frau Holtkamp Nachfrage?

Herr Wenzel: Ja, ich hätte eine Nachfrage dazu, Frau Holtkamp ist mir knapp zuvorgekommen. Noch einmal an die Experten: In der Fachinformation von Ruxolitinib wird definitiv auf die immunsuppressive Wirkung hingewiesen, das heißt, auch auf die Gefahr von Infektionen, die unter Ruxolitinib auftreten können. In der Fachinformation von Fedratinib habe ich es zumindest nicht gefunden. Gibt es seitens der Experten Hinweise darauf, dass Fedratinib in dieser Hinsicht ähnlich wirkt, weil es letztendlich ein vergleichbarer Wirkmechanismus ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir haben jetzt eine Wortmeldung von Herrn Professor Koschmieder dazu. – Herr Koschmieder.

Herr Prof. Dr. Koschmieder (German Study Group MPN): Das ist sehr interessant. In den Studien, soweit ich es herauslesen konnte, gab es Infektionen, auch virale Infektionen, insbesondere Zoster-Infektionen – in beiden Studien, sowohl für Ruxolitinib als auch für Fedratinib. Was Herr Heidel aber, glaube ich, gerade ansprach, ist: Es gibt gerade vom EHA-Meeting von diesem Jahr In-vitro-Daten, dass das Fedratinib möglicherweise weniger inhibierend auf NK- oder T-Zellen einwirkt, möglicherweise, weil es JAK1 nicht hemmt. Die große Frage bleibt aber, ob sich das auch in unterschiedlichen Infektionsraten niederschlägt. Ich glaube, auch hier brauchen wir zusätzliche Daten, um das wirklich zu vergleichen, weil ich denke, für einen Patienten, der mit der Diagnose konfrontiert wird, und die Ärzte und Ärztinnen für die Erstlinie müssen solche Dinge auch wissen, damit sie das mit berücksichtigen können.

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

Herr Prof. Dr. Heidel (Universitätsmedizin Greifswald): Vielleicht kann ich dazu noch anmerken: Zum einen gibt es diese Daten, die Professor Koschmieder vom diesjährigen EHA eben genannt hat, die das belegen. Aber es gibt auch noch etwas ältere genetische Daten, die zeigen, dass wirklich die Spezifität JAK1 über JAK2 die Immunsuppression scheinbar wirklich beeinträchtigt. Da hat Fedratinib jetzt eine deutlich höhere Spezifität für JAK2. Das sieht man. Funktionell genetisch wie pharmakologisch lassen sich diese Daten nachvollziehen. Natürlich braucht es jetzt die klinische Erfahrung in der Zukunft, aber grundlegend ist es erklärlich, dass Fedratinib wahrscheinlich weniger immunsuppressiv wirkt, als das Ruxolitinib tut. Da benötigt es aber, was wir vorhin schon angesprochen haben, Langzeitdaten, die wir aus Registern bekommen können, um diese Infektanfälligkeit wirklich spezifisch zuordnen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hofmann-Xu dazu ergänzend, dann gehe ich zurück zu Frau Holtkamp und Frau Hager.

Frau Hofmann-Xu (Bristol-Myers Squibb): Ich möchte nur kurz unsere Studiendaten in JAKARTA bezüglich der Infektionen nennen. Ich denke, das ist für die Fragestellung auch interessant und relevant. Wir haben in der JAKARTA-Studie zwischen Fedratinib und Placebo hinsichtlich des SOC, also System Organ Class, Infektionen und parasitäre Erkrankungen keinen statistisch signifikanten Unterschied beobachtet. Es gab einen Patienten unter Fedratinib 400 mg mit einem milden Herpes Zoster, aber, wie gesagt, nur im Schweregrad mild, also 1 bis 2. – Das möchte ich noch ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hofmann-Xu. – Dann zurück zu Frau Holtkamp. Frau Holtkamp, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, vielen Dank. – Ich habe noch ergänzend überlegt, dieses geringere Sekundärmalignomrisiko könnte eventuell auch mit dieser geringeren Suppression von T- und NK-Zellen zusammenhängen. Das ist wahrscheinlich nur eine Hypothese, die anhand weiterer Daten geprüft werden müsste oder könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe Nicken bei Herrn Professor Wörmann. Die anderen nicken auch. Herr Professor Koschmieder nickt auch, die anderen widersprechen nicht, das ist also spekulativ, muss geklärt werden.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann es auch mit Worten kurz erklären. Das ist genau der Punkt, den Frau Holtkamp macht. Es ist ein wahnsinnig wichtiges Thema, und insofern sind Langzeitbeobachtungen absolut unerlässlich. Ja, die Theorie ist korrekt, aber über Spekulationen hinaus dürfen wir in der jetzigen Datenlage, glaube ich, nicht gehen.

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

Frau Dr. Holtkamp: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Holtkamp. – Dann habe ich noch Frau Hager, letzte Frage GKV-SV.

Frau Hager: Vielen Dank. – Ich habe noch eine ganz kurze Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben für die JAKARTA-Studie den primären Datenschnitt vom 01.05.2013 eingereicht. Abgebrochen wurde die Studie aber erst im November, auch die letzte Fedratinib-Gabe war noch später, Anfang Dezember, sodass eigentlich noch Auswertungen für dieses längere Follow-up hätten durchgeführt werden können. Warum haben Sie das nicht gemacht und für die Nutzenbewertung eingereicht, weil das gerade für die Nutzenbewertung immer interessiert und relevant ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hofmann-Xu.

Frau Hofmann-Xu (Bristol-Myers Squibb): Ja, die Frage kann ich gerne beantworten. Es wurde präspezifiziert, dass man bis zu diesem Datenschnitt vom Mai 2013 den primären Endpunkt erreichen muss, also der Primärendpunkt war bis dahin erreicht. Deshalb wurde die Wirksamkeit als reif angesehen. Sämtliche Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten wurden im Studienbericht gesammelt und berichtet. Dann kam der clinical hold, und den Patienten wurde diese sogenannte Thiaminsupplementierungsphase angeboten. Es gab dann eine zusätzliche Phase bzw. einen zusätzlichen Bericht für die aktualisierten Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten bis zum Ende der Supplementierungsphase. Die Wirksamkeitsdaten betreffen nur die Dauer des Ansprechens, die Sicherheitsdaten betreffen zum Beispiel unerwünschte Ereignisse bis zum Ende der Behandlung mit Fedratinib und auch unerwünschte Ereignisse, die während der Thiaminsupplementierungsphase aufgetreten sind. Beide Daten wurden in unserem Studienbericht transparent berichtet. Für die Nutzenbewertung sehen wir die sechs Zyklen als ausreichend lange an, weil ein direkter Vergleich zwischen Fedratinib und Placebo möglich ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hofmann-Xu. – Frau Hager, ist die Frage damit beantwortet?

Frau Hager: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann würde ich gerne dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, die letzte gute Stunde oder die wesentlichen Punkte zusammenzufassen. Wer macht das? Wieder Sie, Frau Glogger? – Bitte schön, Frau Glogger, Sie haben das Wort.

Frau Glogger (Bristol-Myers Squibb): Danke für die Möglichkeit, die Diskussion der heutigen Anhörung kurz zusammenzufassen und abzuschließen. Wir haben ausreichend die Daten zur Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit von Fedratinib in beiden Teilpopulationen besprochen. Wir haben auch die Patientenrelevanz des primären Endpunktes Milzvolumenreduktion als relevanten Punkt für die Patienten diskutiert. Ich denke, auch der hohe medizinische Bedarf, der hier weiterhin besteht, ist zum Vorschein gekommen. Andererseits können wir den Wunsch nach langfristigen Daten verstehen, der hier ebenfalls adressiert wurde. Für die Nutzenbewertung möchte ich hervorheben, dass wir mit der JAKARTA, einer hochwertigen Phase-III-RCT, in ausreichender Dauer und JAKARTA2 eine gute Evidenzlage vorlegen, um den Zusatznutzen für Fedratinib jetzt abschließend zu bewerten.

Auch zum Stellenwert von Fedratinib in der Versorgung haben wir gesprochen. In der Diskussion wurde der wie folgt beschrieben: für die Teilpopulation 1 als Alternative zum aktuellen Therapiestandard, beispielsweise bei Patienten mit geringen Thrombozytenzahlen oder mit großen Milzen, und für die Teilpopulation 2, die bisher ohne wirksame Therapiealternative den höchsten medizinischen Bedarf hat.

Ich möchte noch einmal kurz zusammenfassen, worauf unserer Ansicht nach der Zusatznutzen von Fedratinib bei der Myelofibrose beruht. Erstens ermöglicht Fedratinib eine lang anhaltende Verringerung des Milzvolumens, verbunden mit einer für den Patienten spürbaren

Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome und das zweitens mit einem erwartbaren Sicherheitsprofil; auch das ist ausreichend diskutiert worden. Für die Teilpopulation 1, die bisher nicht mit einem JAK-Inhibitor behandelten Patienten, lässt sich aus der RTC JAKARTA ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten. In der Teilpopulation 2, den bereits mit Ruxolitinib behandelten Patienten, lässt sich der Zusatznutzen derzeit nicht quantifizieren, da die Zulassungsstudie JAKARTA2 einarmig ist. Die Ergebnisse zeigen jedoch einen bisher nicht erreichten beträchtlichen Effekt und damit einen Zusatznutzen.

Damit möchte ich schließen und bedanke mich für die heutige Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Glogger, für diese Zusammenfassung, danke an die Kliniker, danke an Sie als pharmazeutischer Unternehmer, dass Sie sich unseren Fragen gestellt haben, danke auch an die Vertreter der Bänke und FB Med für ihre Fragestellungen. Wir werden das, was diskutiert worden ist, bei den internen Entscheidungsfindungen zu berücksichtigen haben. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 12:16 Uhr