

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fedratinib (Inrebic®)

Celgene GmbH

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	13
Abkürzungsverzeichnis	30
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	34
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	35
4.2 Methodik.....	49
4.2.1 Fragestellung.....	49
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	51
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	55
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	55
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	56
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	57
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	58
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	60
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	60
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	61
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	61
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	62
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	82
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	84
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	85
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	86
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	89
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	89
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	91
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	95
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	97
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	101
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	111
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	112
4.3.1.3.1 Endpunkt Mortalität – RCT.....	113
4.3.1.3.2 Endpunkt Morbidität: Milz- und Symptomansprechen – RCT.....	118
4.3.1.3.2.1 Milzansprechen (MRT/CT).....	123

4.3.1.3.2.2	Symptomansprechen (modifizierter MFSAF).....	128
4.3.1.3.2.3	Weitere ergänzende Analysen zum Milz- und Symptomansprechen.....	142
4.3.1.3.3	Endpunkt Morbidität: Gesundheitszustand – RCT	149
4.3.1.3.4	Endpunkt Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse – RCT	156
4.3.1.3.5	Subgruppenanalysen – RCT	175
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	177
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	178
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	178
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	178
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	179
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	179
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	179
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	182
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	182
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	182
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	182
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	183
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	184
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	184
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	185
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	186
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	186
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	186
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	186
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	188
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	190
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	191
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen.....	192
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	194
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	194
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	204
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (Teilpopulation 2).....	204
4.3.2.3.3.1	Endpunkt Mortalität – weitere Untersuchungen.....	205
4.3.2.3.3.2	Endpunkt Morbidität: Milz- und Symptomansprechen – weitere Untersuchungen	207
4.3.2.3.3.3	Endpunkt Morbidität: Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen) – weitere Untersuchungen	230
4.3.2.3.3.4	Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ- C30, Funktionsskalen) – weitere Untersuchungen	249
4.3.2.3.3.5	Endpunkt Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen	266
4.3.2.3.3.6	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	282

4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	282
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	284
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	284
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	285
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	305
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	306
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	306
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	306
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	306
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	306
4.6	Referenzliste.....	308
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		316
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		323
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		326
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		331
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		339
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		377
Anhang 4-G : Weitere Analysen		403
JAKARTA.....		403
JAKARTA, Endpunkt Morbidität: Milz- und Symptomansprechen.....		403
Milzvolumen (MRT/CT): Prozentuale Veränderung des Milzvolumens		403
Symptomansprechen (modifizierter MFSAF): Rücklaufquoten.....		404
Symptomansprechen (modifizierter MFSAF): Veränderung gegenüber Baseline		405
Symptomlast (MPN-SAF): Rücklaufquoten.....		410
Fatigue (BFI): Rücklaufquoten		411
JAKARTA, Endpunkt Gesundheitszustand.....		411
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS): Rücklaufquoten		411
JAKARTA, Endpunkt Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse – Kaplan-Meier- Kurven.....		412
Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses, Analysen unter Ausschluss von Progressionstermen.....		412
Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse (UESI).....		416
<i>Zeit bis zum Auftreten des UESI Potentielle Wernicke-Enzephalopathie</i>		416
<i>Zeit bis zum Auftreten des UESI SMQ Blutungen (eng)</i>		419
<i>Zeit bis zum Auftreten des UESI SMQ Blutungen (breit)</i>		422
<i>Zeit bis zum Auftreten des UESI Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie</i>		425
<i>Zeit bis zum Auftreten des UESI Anämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4</i>		428
<i>Zeit bis zum Auftreten des UESI Thrombozytopenie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4</i>		430

<i>Zeit bis zum Auftreten des UESI ALT, AST oder Bilirubin im Blut erhöht vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4</i>	432
<i>Zeit bis zum Auftreten des UESI Hyperamylasämie oder Hyperlipasämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4</i>	434
<i>Zeit bis zum Auftreten des UESI Sekundäre Malignome</i>	436
Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses nach MedDRA SOC	439
Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses nach MedDRA PT ...	452
Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE) nach MedDRA SOC	462
Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE) nach MedDRA PT	465
Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) nach MedDRA SOC	466
Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) nach MedDRA PT	473
JAKARTA2	477
JAKARTA2, Endpunkt Morbidität, Milz- und Symptomansprechen	477
Milzvolumen (MRT/CT), Prozentuale Veränderung des Milzvolumens	477
Symptomansprechen (modifizierter MFSAF): Rücklaufquoten.....	478
Symptomansprechen (modifizierter MFSAF): Veränderung gegenüber Baseline	478
Symptomlast (MPN-SAF): Rücklaufquoten.....	481
Fatigue (BFI): Rücklaufquoten	481
JAKARTA2, Endpunkt Morbidität: Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen)	482
EORTC QLQ-C30: Rücklaufquoten.....	482
Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen): Veränderung gegenüber Baseline	482
JAKARTA2, Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen)	485
EORTC QLQ-C30: Rücklaufquoten.....	485
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen): Veränderung gegenüber Baseline	486
JAKARTA2, Endpunkt Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse – Kaplan-Meier-Kurven	489
Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses, Analysen unter Ausschluss von Progressionstermen	489
Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse (UESI).....	493
<i>Zeit bis zum Auftreten des UESI Potentielle Wernicke-Enzephalopathie</i>	493
<i>Zeit bis zum Auftreten des UESI SMQ Blutungen (eng)</i>	496
<i>Zeit bis zum Auftreten des UESI SMQ Blutungen (breit)</i>	499
<i>Zeit bis zum Auftreten des UESI Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie</i>	502
<i>Zeit bis zum Auftreten des UESI Anämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4</i>	505
<i>Zeit bis zum Auftreten des UESI Thrombozytopenie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4</i>	507
<i>Zeit bis zum Auftreten des UESI ALT, AST oder Bilirubin im Blut erhöht vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4</i>	509

<i>Zeit bis zum Auftreten des UESI Hyperamylasämie oder Hyperlipasämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4</i>	511
<i>Zeit bis zum Auftreten des UESI Sekundäre Malignome</i>	513
<i>Zeit bis zum Auftreten des UESI Überdosis</i>	516
Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses nach MedDRA SOC	519
Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses nach MedDRA PT	532
Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE) nach MedDRA SOC	546
Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE) nach MedDRA PT	548
Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) nach MedDRA SOC	549
Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) nach MedDRA PT	556

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ergebniszusammenfassung JAKARTA – Teilpopulation 1	37
Tabelle 4-2: Ergebniszusammenfassung JAKARTA2 – Teilpopulation 2	42
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Nutzenbewertung (Teilpopulation 1).....	52
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Nutzenbewertung (Teilpopulation 2).....	54
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation 1)	90
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation 2)	90
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation 1).....	91
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation 2).....	91
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation 1).....	96
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation 2)	96
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation 1)	98
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation 2)	98
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation 1).....	100
Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation 2).....	101
Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen (für die Nutzenbewertung relevante Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Mortalität.....	116
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-22: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Todesfälle bis Zyklus 6 aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-23: Operationalisierung von Milz- und Symptomansprechen	118
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Milz- und Symptomansprechen (primäre Analysen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-25: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Milzansprechrate: Reduktion des Milzvolumens um ≥ 35 % gegenüber Baseline (MRT/CT) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-26: Ergebnisse für die Time-to-Event-Analyse, Endpunkt Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-27: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Milzgröße (Palpation): Reduktion der Milzgröße um ≥ 50 % gegenüber Baseline (Imputation: NRI) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	142
Tabelle 4-28: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Ansprechen gemäß modifizierten IWG-MRT-Kriterien (Imputation: NRI) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143
Tabelle 4-29: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Symptomlast (MPN-SAF): Veränderung zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline (ANCOVA) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Fatigue (BFI): Veränderung zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline (ANCOVA) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	147
Tabelle 4-31: Operationalisierung von Gesundheitszustand.....	149
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Time-to-Event-Analyse, Endpunkt Gesundheitszustand: Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustandes um ≥ 7 mm auf der EQ-5D-VAS aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151
Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Time-to-Event-Analyse, Endpunkt Gesundheitszustand: Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustandes um ≥ 10 mm auf der EQ-5D-VAS (Sensitivitätsanalyse) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS): Veränderung zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline (ANCOVA) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse.....	156

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	157
Tabelle 4-38: Ergebnisse der Time-to-Event-Analysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	158
Tabelle 4-39: Ergebnisse der Time-to-Event-Analysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse unter Ausschluss von Progressionstermen (Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses unter Ausschluss von Progressionstermen) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	159
Tabelle 4-40: Ergebnisse der Time-to-Event-Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse (UESI) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	163
Tabelle 4-41: Ergebnisse der Time-to-Event-Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses jeglichen Schweregrades nach MedDRA SOC (Inzidenz: $\geq 10\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	166
Tabelle 4-42: Ergebnisse der Time-to-Event-Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses jeglichen Schweregrades nach MedDRA PT (Inzidenz: $\geq 10\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	167
Tabelle 4-43: Ergebnisse der Time-to-Event-Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach MedDRA SOC (Inzidenz: $\geq 5\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	169
Tabelle 4-44: Ergebnisse der Time-to-Event-Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach MedDRA PT (Inzidenz: $\geq 5\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	170
Tabelle 4-45: Ergebnisse der Time-to-Event-Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) nach MedDRA SOC (Inzidenz: $\geq 5\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	170
Tabelle 4-46: Ergebnisse der Analysen für schwere unerwünschte Ereignisse (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) nach MedDRA PT aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	171
Tabelle 4-47: Ergebnisse der Analysen für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA SOC aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	172
Tabelle 4-48: Ergebnisse der Analysen für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA PT aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	173
Tabelle 4 -49 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	176

Tabelle 4-50: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	176
Tabelle 4-51: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation 1).....	177
Tabelle 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	179
Tabelle 4-53: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	180
Tabelle 4-54: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	180
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	181
Tabelle 4-56: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	181
Tabelle 4-57: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	184
Tabelle 4-58: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	184
Tabelle 4-59: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	185
Tabelle 4-60: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen (Teilpopulation 2)	187
Tabelle 4-61: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen (Teilpopulation 2)	188
Tabelle 4-62: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen (Teilpopulation 2).....	190
Tabelle 4-63: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen (Teilpopulation 2)	192
Tabelle 4-64: Studienpool – weitere Untersuchungen (Teilpopulation 2).....	193
Tabelle 4-65: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen..	195
Tabelle 4-66: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen	197
Tabelle 4-67: Charakterisierung der Studienpopulationen (für die Nutzenbewertung relevante Populationen) – weitere Untersuchungen.....	198
Tabelle 4-68: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen	204
Tabelle 4-69: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	204
Tabelle 4-70: Operationalisierung von Mortalität – weitere Untersuchungen.....	205
Tabelle 4-71: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Todesfälle aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	206
Tabelle 4-72: Operationalisierung von Milz- und Symptomansprechen – weitere Untersuchungen.....	207

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Milzansprechrates: Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ zum Ende von Zyklus 3 und Zyklus 6 gegenüber Baseline (Imputation: NRI) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	211
Tabelle 4-74: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Milzansprechrates: Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline (Imputation: LOCF), aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	211
Tabelle 4-75: Ergebnisse 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.	214
Tabelle 4-76: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Ansprechrate in der Milzgröße (Palpation) zum Ende von Zyklus 3 und Zyklus 6 (Imputation: NRI) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	226
Tabelle 4-77: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Symptomlast (MPN-SAF): Veränderung zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline (ANCOVA) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	226
Tabelle 4-78: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Fatigue (BFI): Veränderung zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline (ANCOVA) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	228
Tabelle 4-79: Operationalisierung von Gesundheitszustand – weitere Untersuchungen.	230
Tabelle 4-80: Ergebnisse 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.	232
Tabelle 4-81: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen.	249
Tabelle 4-82: Ergebnisse für die Time-to-Event-Analyse, Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen): Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	251
Tabelle 4-83: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.	266
Tabelle 4-84: Ergebnisse der Analysen für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	267
Tabelle 4-85: Ergebnisse der Analysen für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse (unter Ausschluss von Progressionstermen) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	268
Tabelle 4-86: Ergebnisse der Analysen für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	272
Tabelle 4-87: Ergebnisse der Analysen für jegliche unerwünschte Ereignis nach MedDRA SOC aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	274
Tabelle 4-88: Ergebnisse der Analysen für jegliche unerwünschte Ereignis nach MedDRA PT aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	276

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Analysen für schwerwiegende unerwünschte Ereignis nach MedDRA SOC aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	277
Tabelle 4-90: Ergebnisse der Analysen für schwerwiegende unerwünschte Ereignis nach MedDRA PT aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	278
Tabelle 4-91: Ergebnisse der Analysen für schwere unerwünschte Ereignisse (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) nach MedDRA SOC aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	278
Tabelle 4-92: Ergebnisse der Analysen für schwere unerwünschte Ereignisse (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) nach MedDRA PT aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	279
Tabelle 4-93: Ergebnisse der Analysen für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA SOC aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	279
Tabelle 4-94: Ergebnisse der Analysen für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA PT aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	280
Tabelle 4-95: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.	282
Tabelle 4-96: Ergebniszusammenfassung JAKARTA – Teilpopulation 1	287
Tabelle 4-97: Ergebniszusammenfassung JAKARTA2 – Teilpopulation 2	296
Tabelle 4-98: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	305
Tabelle 4-99: Studiendesign und -methodik für Studie JAKARTA	339
Tabelle 4-100: Studiendesign und -methodik für Studie JAKARTA2	361
Tabelle 4-101: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie JAKARTA.....	378
Tabelle 4-102: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie JAKARTA2.....	387
Tabelle 4-103: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Milzvolumen: Prozentuale Veränderung des Milzvolumens gegenüber Baseline aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	403
Tabelle 4-104: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Milzvolumen: Prozentuale Veränderung des Milzvolumens gegenüber Baseline (MMRM) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	404
Tabelle 4-105: Anzahl und Anteil der Patienten mit Erhebung des modifizierten MFSAF je Zeitpunkt aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel	404
Tabelle 4-106: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung im Gesamtsymptomscore (TSS) und den Einzelkomponenten des modifizierten MFSAF gegenüber Baseline (ANCOVA) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	405
Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung im Gesamtsymptomscore (TSS) und den Einzelkomponenten des modifizierten MFSAF gegenüber Baseline (MMRM) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel	409

Tabelle 4-108: Anzahl und Anteil der Patienten mit Erhebung des MPN-SAF je Zeitpunkt aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel	410
Tabelle 4-109: Anzahl und Anteil der Patienten mit Erhebung des BFI je Zeitpunkt aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	411
Tabelle 4-110: Anzahl und Anteil der Patienten mit Erhebung der EQ-5D-VAS je Zeitpunkt aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	411
Tabelle 4-111: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Milzvolumen: Prozentuale Veränderung des Milzvolumens gegenüber Baseline aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	477
Tabelle 4-112: Anzahl und Anteil der Patienten mit Erhebung des modifizierten MFSAF je Zeitpunkt aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	478
Tabelle 4-113: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung im Gesamtsymptomscore (TSS) und den Einzelkomponenten des modifizierten MFSAF gegenüber Baseline (ANCOVA) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	478
Tabelle 4-114: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung im Gesamtsymptomscore (TSS) und den Einzelkomponenten des modifizierten MFSAF gegenüber Baseline (MMRM) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	480
Tabelle 4-115: Anzahl und Anteil der Patienten mit Erhebung des MPN-SAF je Zeitpunkt aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	481
Tabelle 4-116: Anzahl und Anteil der Patienten mit Erhebung des BFI je Zeitpunkt aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	481
Tabelle 4-117: Anzahl und Anteil der Patienten mit Erhebung des EORTC QLQ-C30 je Zeitpunkt aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	482
Tabelle 4-118: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen): Veränderung gegenüber Baseline (ANCOVA) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	482
Tabelle 4-119: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen): Veränderung gegenüber Baseline (MMRM) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	484
Tabelle 4-120: Anzahl und Anteil der Patienten mit Erhebung des EORTC QLQ-C30 je Zeitpunkt aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	485
Tabelle 4-121: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen): Veränderung gegenüber Baseline (ANCOVA) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	486
Tabelle 4-122: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen): Veränderung gegenüber Baseline (MMRM) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	488

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation 1).....	93
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation 2).....	94
Abbildung 4-3: Mittlerer Zeitverlauf für den Endpunkt Prozentuale Veränderung des Milzvolumens gegenüber Baseline (MRT/CT) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	125
Abbildung 4-4: Waterfall-Plot für den Endpunkt Prozentuale Veränderung des Milzvolumens zum Ende von Zyklus 3 (Woche 12) gegenüber Baseline (MRT/CT), Fedratinib-Arm, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	126
Abbildung 4-5: Waterfall-Plot für den Endpunkt Prozentuale Veränderung des Milzvolumens zum Ende von Zyklus 3 (Woche 12) gegenüber Baseline (MRT/CT), Kontrollgruppe, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Abbildung 4-6: Waterfall-Plot für den Endpunkt Prozentuale Veränderung des Milzvolumens zum Ende von Zyklus 6 (Woche 24) gegenüber Baseline (MRT/CT), Fedratinib-Arm, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	127
Abbildung 4-7: Waterfall-Plot für den Endpunkt Prozentuale Veränderung des Milzvolumens zum Ende von Zyklus 6 (Woche 24) gegenüber Baseline (MRT/CT), Kontrollgruppe, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF), TSS, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF), Nachtschweiß, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF), Juckreiz, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF), Abdominale Beschwerden, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF), Völlegefühl, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF), Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF), Muskel-/Knochenschmerzen, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Abbildung 4-15: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Symptome: Veränderung im Gesamtsymptomscore (TSS) des modifizierten MFSAF gegenüber Baseline aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	136
Abbildung 4-16: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Symptome: Veränderung im modifizierten MFSAF, Score für Nachtschweiß, gegenüber Baseline aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	137
Abbildung 4-17: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Symptome: Veränderung im modifizierten MFSAF, Score für Juckreiz, gegenüber Baseline aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
Abbildung 4-18: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Symptome: Veränderung im modifizierten MFSAF, Score für Abdominale Beschwerden, gegenüber Baseline aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Abbildung 4-19: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Symptome: Veränderung im modifizierten MFSAF, Score für Völlegefühl, gegenüber Baseline aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Abbildung 4-20: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Symptome: Veränderung im modifizierten MFSAF, Score für Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite, gegenüber Baseline aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
Abbildung 4-21: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Symptome: Veränderung im modifizierten MFSAF, Score für Muskel-/Knochenschmerzen, gegenüber Baseline aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	142
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitszustand: Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustandes um ≥ 7 mm auf der EQ-5D-VAS (Hauptanalyse) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	152
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitszustand: Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustandes um ≥ 10 mm auf der EQ-5D-VAS (Sensitivitätsanalyse) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	153
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	160
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	161
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	162
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führte, aus Studie JAKARTA mit	

dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	163
Abbildung 4-28: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen (Teilpopulation 2)	189
Abbildung 4-29: Mittlerer Zeitverlauf für den Endpunkt Prozentuale Veränderung des Milzvolumens gegenüber Baseline aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	212
Abbildung 4-30: Waterfall-Plot für den Endpunkt Prozentuale Veränderung des Milzvolumens zum Ende von Zyklus 3 (Woche 12) gegenüber Baseline (MRT/CT) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	213
Abbildung 4-31: Waterfall-Plot für den Endpunkt Prozentuale Veränderung des Milzvolumens zum Ende von Zyklus 6 (Woche 24) gegenüber Baseline (MRT/CT) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	213
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF), TSS, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	215
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF), Nachtschweiß, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	216
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF), Juckreiz, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	217
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF), Abdominale Beschwerden, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	218
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF), Völlegefühl, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	219
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF), Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	220
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF), Muskel-/Knochenschmerzen, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	221
Abbildung 4-39: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Symptome: Veränderung im Gesamtsymptomscore (TSS) des modifizierten MFSAF gegenüber Baseline aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	222
Abbildung 4-40: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Symptome: Veränderung im modifizierten MFSAF, Score für Nachtschweiß, gegenüber Baseline aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	223

Abbildung 4-41: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Symptome: Veränderung im modifizierten MFSAF, Score für Juckreiz, gegenüber Baseline aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	223
Abbildung 4-42: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Symptome: Veränderung im modifizierten MFSAF, Score für Abdominale Beschwerden, gegenüber Baseline aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	224
Abbildung 4-43: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Symptome: Veränderung im modifizierten MFSAF, Score für Völlegefühl, gegenüber Baseline aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	224
Abbildung 4-44: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Symptome: Veränderung im modifizierten MFSAF, Score für Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite, gegenüber Baseline aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	225
Abbildung 4-45: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Symptome: Veränderung im modifizierten MFSAF, Score für Muskel-/Knochenschmerzen, gegenüber Baseline aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	225
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen): Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Erschöpfung, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel	233
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen): Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Übelkeit und Erbrechen, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel	234
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen): Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Schmerz, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel	235
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen): Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Dyspnoe, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel	236
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen): Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Schlaflosigkeit, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel	237
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen): Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Appetitverlust, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel	238
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen): Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Obstipation, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel	239
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen): Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Diarrhoe, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel	240
Abbildung 4-54: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen): Veränderung gegenüber Baseline (ANCOVA), Fatigue, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	241

Abbildung 4-55: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen): Veränderung gegenüber Baseline (ANCOVA), Übelkeit und Erbrechen, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	242
Abbildung 4-56: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen): Veränderung gegenüber Baseline (ANCOVA), Schmerz, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	243
Abbildung 4-57: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen): Veränderung gegenüber Baseline (ANCOVA), Dyspnoe, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	244
Abbildung 4-58: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen): Veränderung gegenüber Baseline (ANCOVA), Schlaflosigkeit, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	245
Abbildung 4-59: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen): Veränderung gegenüber Baseline (ANCOVA), Appetitverlust, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	246
Abbildung 4-60: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen): Veränderung gegenüber Baseline (ANCOVA), Obstipation, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	247
Abbildung 4-61: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen): Veränderung gegenüber Baseline (ANCOVA), Diarrhoe, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	248
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen): Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Globaler Gesundheitsstatus, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	252
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen): Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Körperliche Funktion, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	253
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen): Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Rollenfunktion, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	254
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen): Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Emotionale Funktion, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	255
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen): Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Kognitive Funktion, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	256
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen): Zeit bis zur Verbesserung um	

≥ 10 Punkte, Soziale Funktion, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	257
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen): Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Finanzielle Schwierigkeiten, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	258
Abbildung 4-69: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen): Veränderung gegenüber Baseline, Globaler Gesundheitsstatus, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	259
Abbildung 4-70: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen): Veränderung gegenüber Baseline, Körperliche Funktion, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	260
Abbildung 4-71: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen): Veränderung gegenüber Baseline, Rollenfunktion, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	261
Abbildung 4-72: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen): Veränderung gegenüber Baseline, Emotionale Funktion, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	262
Abbildung 4-73: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen): Veränderung gegenüber Baseline, Kognitive Funktion, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	263
Abbildung 4-74: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen): Veränderung gegenüber Baseline, Soziale Funktion, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	264
Abbildung 4-75: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen): Veränderung gegenüber Baseline, Finanzielle Schwierigkeiten, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	265
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	269
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	270
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses (NCI-CTCAE-Grad ≥3) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	271
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Studienabbruch führte, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	272

Abbildung 4-80: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie JAKARTA.....	360
Abbildung 4-81: Flow-Chart gemäß TREND für die Studie JAKARTA2.....	376
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses (unter Ausschluss von Progressionstermen) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	412
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (unter Ausschluss von Progressionstermen) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	413
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3 , unter Ausschluss von Progressionstermen) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	414
Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führte (unter Ausschluss von Progressionstermen) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	415
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des UESI Potentielle Wernicke-Enzephalopathie aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	416
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schwerwiegenden UESI Potentielle Wernicke-Enzephalopathie aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	417
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schweren UESI Potentielle Wernicke-Enzephalopathie (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3), aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	418
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des UESI SMQ Blutungen (eng) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	419
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schwerwiegenden UESI SMQ Blutungen aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	420
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schweren UESI SMQ Blutungen (eng) (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) (Tage) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	421
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des UESI SMQ Blutungen (breit) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	422

Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schwerwiegenden UESI SMQ Blutungen (breit) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	423
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schweren UESI SMQ Blutungen (breit) (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	424
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des UESI Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	425
Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schwerwiegenden UESI Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	426
Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schweren UESI Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	427
Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des UESI Anämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	428
Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schwerwiegenden UESI Anämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	429
Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des UESI Thrombozytopenie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	430
Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schwerwiegenden UESI Thrombozytopenie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	431
Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des UESI ALT, AST oder Bilirubin im Blut erhöht vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	432
Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schwerwiegenden UESI ALT, AST oder Bilirubin im Blut erhöht vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	433
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des UESI Hyperamylasämie oder Hyperlipasämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 aus	

Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	434
Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schwerwiegenden UESI Hyperamylasämie oder Hyperlipasämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	435
Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des UESI Sekundäre Malignome aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	436
Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schwerwiegenden UESI Sekundäre Malignome aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	437
Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schweren UESI Sekundäre Malignome (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	438
Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	439
Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	440
Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	441
Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	442
Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	443
Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	444
Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Erkrankungen des Nervensystems, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	445
Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Herzerkrankungen, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	446

Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	447
Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	448
Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	449
Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Untersuchungen, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	450
Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	451
Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Abdominalschmerz, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	452
Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Anämie, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	453
Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Diarrhoe, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	454
Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Erbrechen, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	455
Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Ermüdung, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	456
Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Kreatinin im Blut erhöht, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	457
Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Muskelspasmen, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	458
Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Schmerz in einer Extremität, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	459

Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Thrombozytopenie, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	460
Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Übelkeit, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	461
Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE, SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	462
Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE, SOC Herzerkrankungen, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	463
Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE, SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	464
Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE, PT Herzinsuffizienz, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	465
Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	466
Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	467
Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	468
Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, SOC Herzerkrankungen, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	469
Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	470
Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	471

Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, SOC Untersuchungen, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	472
Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, PT Anämie, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	473
Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, PT Diarrhoe, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	474
Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, PT Herzinsuffizienz, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	475
Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, PT Thrombozytopenie, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	476
Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses (unter Ausschluss von Progressionstermen) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	489
Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (unter Ausschluss von Progressionstermen) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	490
Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3 , unter Ausschluss von Progressionstermen) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	491
Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führte (unter Ausschluss von Progressionstermen) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	492
Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des UESI Potentielle Wernicke-Enzephalopathie aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	493
Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schwerwiegenden UESI Potentielle Wernicke-Enzephalopathie aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	494
Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schweren UESI Potentielle Wernicke-Enzephalopathie (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3), aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	495

Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des UESI SMQ Blutungen (eng) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	496
Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schwerwiegenden UESI SMQ Blutungen aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	497
Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schweren UESI SMQ Blutungen (eng) (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	498
Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des UESI SMQ Blutungen (breit) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	499
Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schwerwiegenden UESI SMQ Blutungen (breit) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	500
Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schweren UESI SMQ Blutungen (breit) (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	501
Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des UESI Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	502
Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schwerwiegenden UESI Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	503
Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schweren UESI Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	504
Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des UESI Anämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	505
Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schwerwiegenden UESI Anämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	506
Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des UESI Thrombozytopenie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	507
Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schwerwiegenden UESI Thrombozytopenie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 aus Studie	

JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	508
Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des UESI ALT, AST oder Bilirubin im Blut erhöht vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	509
Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schwerwiegenden UESI ALT, AST oder Bilirubin im Blut erhöht vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	510
Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des UESI Hyperamylasämie oder Hyperlipasämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	511
Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schwerwiegenden UESI Hyperamylasämie oder Hyperlipasämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	512
Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des UESI Sekundäre Malignome aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	513
Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schwerwiegenden UESI Sekundäre Malignome aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	514
Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schweren UESI Sekundäre Malignome (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	515
Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des UESI Überdosis aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	516
Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schwerwiegenden UESI Überdosis aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	517
Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schweren UESI Überdosis (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	518
Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	519
Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, aus	

Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	520
Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	521
Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	522
Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	523
Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	524
Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Erkrankungen des Nervensystems, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	525
Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Herzerkrankungen, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	526
Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	527
Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	528
Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	529
Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Untersuchungen, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	530
Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	531

Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Abdominalschmerz, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	532
Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Anämie, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	533
Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Diarrhoe, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	534
Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Dyspnoe, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	535
Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Erbrechen, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	536
Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Ermüdung, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	537
Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Harnwegsinfektion, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	538
Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Husten, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	539
Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Kopfschmerz, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	540
Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Obstipation, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	541
Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Pruritus, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	542
Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Schwindelgefühl, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	543
Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Thrombozytopenie, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	544
Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Übelkeit, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.....	545

Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE, SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	546
Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE, SOC Herzerkrankungen, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	547
Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE, SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	548
Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	549
Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	550
Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	551
Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, SOC Herzerkrankungen, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	552
Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	553
Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	554
Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, SOC Untersuchungen, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	555
Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, PT Anämie, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	556
Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, PT Thrombozytopenie, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.	557

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIDS	Erworbenes Immunschwachesyndrom (Acquired Immunodeficiency Syndrome)
ALT	Alaninaminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
AST	Aspartataminotransferase
BFI	Brief Fatigue Inventory
BSC	Best Supportive Care
CDF	Kumulative Verteilungsfunktion (Cumulative Distribution Function)
CI	Klinische Verbesserung (Clinical Improvement)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Remission)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DIPSS	Dynamic International Prognostic Scoring System
DSMB	Datenüberwachungskomitee (Data Safety Monitoring Comitee)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	Elektronischer Prüfbogen (Electronic Case Report Form)
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30
EQ-5D	EuroQol 5 Dimensions
ET	Essentielle Thrombozythämie
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register

Abkürzung	Bedeutung
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIPAA	Health Insurance Portability and Accountability Act
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HLT	High Level Term
HR	Hazard-Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IPSS	International Prognostic Scoring System
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Unabhängiges Bewertungskomitee (Independent Review Committee)
ITT	Intention to treat
IU	Internationale Einheiten (International Units)
IVRS	Interaktives Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System)
IWG-MRT	International Working Group Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment
JAK	Janus-assoziierte Kinase
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward (Imputation des letzten verfügbaren Wertes)
LS-Mean	Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least Square Mean)
LS-MWD	Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (Least Square Mean Difference)
MCID	Minimale klinisch relevante Differenz (Minimal Clinically Important Difference)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MF	Myelofibrose
MFSAF	Myelofibrosis Symptom Assessment Form
MMRM	Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed Effect Model for Repeated Measurements)
MPN-SAF	Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
NA	Nicht verfügbar (Not Available)

Abkürzung	Bedeutung
n.b.	Nicht berechenbar
NCI	National Cancer Institute
NE	Nicht erreicht
NRI	Non-Responder-Imputation
OR	Odds-Ratio
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Krankheitsprogress (Progressive Disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PK	Pharmakokinetik
PMF	Primäre Myelofibrose
PR	Partielles Ansprechen (Partial Remission)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PV	Polycythaemia Vera
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risiko-Differenz
RR	Relatives Risiko
RR25	Reduktion des Milzvolumens um ≥ 25 % gegenüber Baseline (Response Rate)
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Während der Behandlung auftretendes unerwünschtes Ereignis (Treatment-Emergent Adverse Event)

Abkürzung	Bedeutung
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSS	Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ULN	Oberer Normwert (Upper Limit of Normal)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel dieses Dossiers ist die Darstellung des Nutzens und Zusatznutzens von Fedratinib im folgenden Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation (Celgene Europe B.V. 2021):

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.

Der Zusatznutzen von Fedratinib wird anhand von patientenrelevanten Endpunkten in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen dargestellt.

Das Anwendungsgebiet von Fedratinib wird je nach Vorbehandlung der Patienten zur Darstellung des Zusatznutzens in die folgenden zwei Teilpopulationen eingeteilt:

- Teilpopulation 1: Myelofibrosepatienten (MF-Patienten), die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind
- Teilpopulation 2: MF-Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden

Fedratinib ist als „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rats 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.

Datenquellen

Zur Informationsbeschaffung wurde separat für jede der beiden Teilpopulationen eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials sowie eine Suche in den Studienregistern/Studien-ergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov, European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) und International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) durchgeführt. Zu Studien, die in diesen Suchen identifiziert wurden, wurde ergänzend im Suchportal Clinical Data der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) sowie auf der Website des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) nach weiteren für die Nutzenbewertung relevanten Informationen gesucht.

Teilpopulation 1 (MF-Patienten, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind)

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde die Zulassungsstudie JAKARTA herangezogen: 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 (Intervention gemäß Fachinformation) und Placebo (Kontrollarm).

Die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) JAKARTA wurde im Rahmen der Informationsbeschaffung als relevante Studie für die Nutzenbewertung identifiziert. Das Vorgehen für die Informationsbeschaffung, die Suchstrategie und die Suchergebnisse sind in den entsprechenden Dossierabschnitten dokumentiert (Methodik: Abschnitt 4.2.3, Ergebnisse: Abschnitt 4.3.1.1, Dokumentation: Anhang 4-A bis Anhang 4-D).

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

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde die Zulassungsstudie JAKARTA2 herangezogen: 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.

Die Studie JAKARTA2 wurde im Rahmen der Informationsbeschaffung als relevante Studie für die Nutzenbewertung identifiziert. Das Vorgehen für die Informationsbeschaffung, die Suchstrategie und die Suchergebnisse sind in den entsprechenden Dossierabschnitten dokumentiert (Methodik: Abschnitt 4.2.3, Ergebnisse: Abschnitt 4.3.2.3.1, Dokumentation: Anhang 4-A bis Anhang 4-D).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion von Studien, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind, werden in Abschnitt 4.2.2 in Tabelle 4-3 (Teilpopulation 1) und Tabelle 4-4 (Teilpopulation 2) zusammenfassend dargestellt.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte systematisch gemäß der Beschreibung in Abschnitt 4.2.4 extrahiert und in Anhang 4-F dokumentiert.

Zur Bewertung von Verzerrungsaspekten auf Studienebene für die RCT JAKARTA wurden das Studiendesign (Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung der Studienteilnehmer und Behandler), eine etwaige ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige möglicherweise verzerrende Aspekte berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig oder hoch eingestuft.

In einem weiteren Schritt wurde die Aussagekraft der Ergebnisse auf Endpunktebene beurteilt. Hierbei wurden u. a. die Verblindung der Endpunkterheber, die Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips, eine etwaige ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige möglicherweise verzerrende Aspekte bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde als niedrig oder hoch eingestuft.

Für Studien, die keine RCT sind, kann eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotentials gemäß den Dossiervorgaben nicht vorgenommen werden. Einzelne Verzerrungsaspekte wurden so weit wie möglich extrahiert.

Design und Methodik der RCT JAKARTA wurde anhand der Items 2b bis 14 des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements beschrieben, die einarmige Studie JAKARTA2 anhand der Items 1 bis 15 des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statements.

Die ausführliche Darstellung der beiden eingeschlossenen Studien findet sich in Anhang 4-E.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Teilpopulation 1 (MF-Patienten, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind)

In Tabelle 4-1 sind die Ergebnisse der Zulassungsstudie JAKARTA zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-1: Ergebniszusammenfassung JAKARTA – Teilpopulation 1

Endpunkt	Ergebnisse JAKARTA				
	Fedratinib 400 mg		Placebo		Fedratinib 400 mg vs. Placebo Effektschätzer [95-%-KI] p-Wert
	N	Ergebnis	N	Ergebnis	
Mortalität					
Anzahl der Todesfälle n (%)	96	7 (7,3)	95	12 (12,6)	RR = 0,58 [0,24; 1,40] p = 0,2188

Endpunkt	Ergebnisse JAKARTA				
	Fedratinib 400 mg		Placebo		Fedratinib 400 mg vs. Placebo Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
	N	Ergebnis	N	Ergebnis	
Morbidität					
Milz- und Symptomansprechen					
Milzansprechrage: Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline (MRT/CT) n (%)	96	45 (46,9)	96	1 (1,0)	RR = 45,00 [6,33; 319,89] p < 0,0001
Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF)					
Gesamtsymptomscore (TSS) Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	91	11,9 [8,0; 20,0] n = 56 (61,5 %)	85	n.b. n = 22 (25,9 %)	HR = 2,76 [1,68; 4,54] p = 0,0001
Nachtschweiß Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	91	4,1 [4,0; 7,6] n = 60 (65,9 %)	85	12,6 [8,0; n.b.] n = 30 (35,3 %)	HR = 2,23 [1,43; 3,47] p = 0,0004
Juckreiz Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	91	8,0 [7,9; 20,0] n = 44 (48,4 %)	85	n.b. [12,0; n.b.] n = 20 (23,5 %)	HR = 1,80 [1,06; 3,05] p = 0,0301
Abdominale Beschwerden Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	91	8,1 [8,0; 16,1] n = 52 (57,1 %)	85	n.b. [18,0; n.b.] n = 25 (29,4 %)	HR = 1,98 [1,23; 3,20] p = 0,0051
Völlegefühl Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	91	11,9 [8,0; 12,3] n = 53 (58,2 %)	85	n.b. [12,0; n.b.] n = 24 (28,2 %)	HR = 2,24 [1,38; 3,65] p = 0,0012
Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	91	8,0 [4,3; 12,0] n = 50 (54,9 %)	85	24,0 [8,0; n.b.] n = 24 (28,2 %)	HR = 1,85 [1,14; 3,02] p = 0,0133
Muskel-/Knochenschmerzen Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	91	24,0 [8,1; n.b.] n = 37 (40,7 %)	85	n.b. n = 21 (24,7 %)	HR = 1,68 [0,98; 2,89] p = 0,0602
Gesundheitszustand					
EQ-5D-VAS, Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 7 mm gegenüber Baseline Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	91	25,0 [24,3; 25,7] n = 29 (31,9 %)	88	24,7 [24,3; 26,9] n = 21 (23,9 %)	HR = 1,12 [0,63; 1,99] p = 0,7104
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Nicht erhoben					

Endpunkt	Ergebnisse JAKARTA				
	Fedratinib 400 mg		Placebo		Fedratinib 400 mg vs. Placebo Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
	N	Ergebnis	N	Ergebnis	
Nebenwirkungen					
Unerwünschte Ereignisse (UE)					
Zeit bis zum Auftreten des ersten UE Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	96	1,00 [1,00; 2,00] n = 95 (99,0 %)	95	20,00 [15,00; 29,00] n = 89 (93,7 %)	HR = 2,44 [1,79; 3,33] p < 0,0001
Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden UE Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	96	n.b. n = 20 (20,8 %)	95	n.b. n = 22 (23,2 %)	HR = 0,84 [0,46; 1,54] p = 0,5698
Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	96	115,00 [60,00; n.b.] n = 52 (54,2 %)	95	n.b. [168,00; n.b.] n = 35 (36,8 %)	HR = 1,67 [1,09; 2,57] p = 0,0178
Zeit bis zum Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führte Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	96	n.b. n = 13 (13,5 %)	95	n.b. n = 8 (8,4 %)	HR = 1,41 [0,58; 3,42] p = 0,4511
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)					
Zeit bis zum Auftreten der ersten potentiellen Wernicke-Enzephalopathie Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	96	n.b. n = 10 (10,4 %)	95	n.b. n = 4 (4,2 %)	HR = 2,39 [0,75; 7,63] p = 0,1288
Zeit bis zum Auftreten der ersten Blutung (SMQ Blutungen, enge Definition) Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	96	n.b. n = 0	95	n.b. n = 0	n.b.
Zeit bis zum Auftreten der ersten Blutung (SMQ Blutungen, breite Definition) Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	96	n.b. n = 1 (1,0 %)	95	n.b. n = 0	HR = n.b. [0,00; n.b.] p = 0,3224
Zeit bis zum Auftreten der ersten Herz- insuffizienz/Kardiomyopathie Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	96	n.b. n = 21 (21,9 %)	95	n.b. n = 18 (18,9 %)	HR = 1,11 [0,59; 2,08] p = 0,7519
Zeit bis zum Auftreten der ersten Anä- mie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	96	n.b. n = 30 (31,2 %)	95	n.b. n = 7 (7,4 %)	HR = 4,48 [1,97; 10,21] p < 0,0001

Endpunkt	Ergebnisse JAKARTA				
	Fedratinib 400 mg		Placebo		Fedratinib 400 mg vs. Placebo Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
	N	Ergebnis	N	Ergebnis	
Zeit bis zum Auftreten der ersten Thrombozytopenie von NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	96	n.b. n = 6 (6,2 %)	95	n.b. n = 6 (6,3 %)	HR = 0,81 [0,26; 2,57] p = 0,7251
Zeit bis zum Auftreten der ersten Erhöhung von ALT, AST oder Bilirubin im Blut vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	96	n.b. n = 1 (1,0 %)	95	n.b. n = 3 (3,2 %)	HR = 0,31 [0,03; 2,98] p = 0,2831
Zeit bis zum Auftreten der ersten Hyperamylasämie oder Hyperlipasämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	96	n.b. n = 3 (3,1 %)	95	n.b. n = 1 (1,1 %)	HR = 2,96 [0,31; 28,44] p = 0,3243
Zeit bis zum Auftreten der ersten sekundären Malignität Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	96	n.b. n = 0	95	n.b. n = 5 (5,3 %)	HR = 0,00 [0,00; n.b.] p = 0,0154

ALT = Alaninaminotransferase; AST = Aspartataminotransferase; CT = Computertomografie; EQ-5D = EuroQol 5 Dimensions; HR = Hazard-Ratio; IWG-MRT = International Working Group Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MFSAF = Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MMRM = Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed Effect Model for Repeated Measurements); MRT = Magnetresonanztomografie; n.b. = nicht berechenbar; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NRI = Non-Responder-Imputation; RR = relatives Risiko; SMQ = Standardized MedDRA Query; TSS = Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score); UE = unerwünschte Ereignisse; UESI = unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse; VAS = visuelle Analogskala

Gesamtschau

In der Zulassungsstudie JAKARTA zeigten sich mit Fedratinib im Vergleich zur Kontrollgruppe Placebo folgende Effekte:

- **Eine geringe Zahl von Todesfällen** bis zum Ende von Zyklus 6.
- Ein **bedeutender, großer, statistisch signifikanter Vorteil im Morbiditätsendpunkt Milz- und Symptomsprechen**, in den meisten Operationalisierungen von erheblichem Ausmaß, gekennzeichnet insbesondere durch eine Reduktion des

Milzvolumens um ≥ 35 % zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline (Milzansprechrage, bestimmt mittels Magnetresonanz- oder Computertomografie (MRT/CT)) von 46,9 % mit Fedratinib gegenüber 1,0 % in der Kontrollgruppe (RR = 45,00; 95%-KI: [6,33; 319,89]) und eine mediane Zeit bis zur Reduktion um ≥ 50 % im Gesamtsymptomscore (TSS) (Symptomansprechen, bestimmt mit dem modifizierten Fragebogen Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF)) von 11,9 Wochen mit Fedratinib, während in der Kontrollgruppe der Median nicht erreicht wurde (Hazard-Ratio (HR) = 2,76; 95%-KI: [1,68; 4,54]). Patienten im Fedratinib-Arm erreichten bereits zu den frühesten Erhebungszeitpunkten nach Baseline eine klinisch relevante und statistisch signifikante Verbesserung des Milzvolumens.

- Eine zwischen den beiden Studienarmen **vergleichbare Veränderung des Gesundheitszustandes**, gemessen mit der visuellen Analogskala des Lebensqualitätsfragebogens EuroQol-5Dimensions (**EQ-5D-VAS**), mit einer medianen Zeit bis zur Verbesserung um die minimale klinisch relevante Differenz (MCID) ≥ 7 mm von 25,0 Wochen mit Fedratinib gegenüber 24,7 Wochen in der Kontrollgruppe; HR = 1,12; 95%-KI: [0,63; 1,99].
- Ein **erwartbares Sicherheitsprofil** mit nur wenigen signifikanten Nachteilen der aktiven Therapie Fedratinib im Vergleich zu Placebo. Signifikante Nachteile ergaben sich in den Time-to-Event-Analysen für unerwünschte Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrades sowie schwere UE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE)-Grad ≥ 3), nicht jedoch für schwerwiegende UE. Bezüglich der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) zeigten sich nur bei Anämie von Grad 3 oder 4 signifikante Nachteile von Fedratinib gegenüber Placebo. Insgesamt sind die signifikanten Nachteile von Fedratinib bei schweren UE auf das UE Anämie zurückzuführen, das als kontrollierbar eingestuft werden kann. Mit Fedratinib traten am häufigsten UE jeglichen Schweregrades auf, die der Systemorganklasse (SOC) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zuzuordnen sind (bei 91,7 % der Patienten gegenüber 49,5 % der Patienten mit Placebo), die häufigsten einzelnen UE jeglichen Schweregrades mit Fedratinib waren Diarrhoe (65,6 % gegenüber 15,8 % mit Placebo) und Übelkeit (61,5 % gegenüber 14,7 %). Um das Risiko der gastrointestinalen UE Übelkeit und Erbrechen zu verringern, wird in der Fachinformation eine prophylaktische Antiemese empfohlen, die bereits in aktuellen klinischen Studien zu Fedratinib angewendet wird und zusammen mit weiteren Maßnahmen wie Antidiarrhoika auf eine Reduktion der gastrointestinalen UE hindeutet (Celgene Europe B.V. 2021; Gupta et al. 2020b). Eine Wernicke-Enzephalopathie wurde bei keinem der fachinformationskonform mit Fedratinib behandelten Patienten klinisch bestätigt. Um das Risiko einer Wernicke-Enzephalopathie zu minimieren, wird in der Fachinformation eine Überwachung des Thiamin-Spiegels und ggf. eine Thiamin-Supplementierung empfohlen (Celgene Europe B.V. 2021). Insgesamt kann das Sicherheitsprofil in der Zielpopulation mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten

als akzeptabel angesehen werden; im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden keine schwerwiegenden Sicherheitsbedenken identifiziert (European Medicines Agency 2020).

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

In Tabelle 4-2 sind die Ergebnisse der Zulassungsstudie JAKARTA2 zusammenfassend dargestellt.

In der Studie JAKARTA2 war eine Dosiserhöhung (Titration) von 400 mg einmal täglich in 100-mg-Schritten auf bis zu 600 mg möglich. Die Dosiserhöhung 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 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).

Tabelle 4-2: Ergebniszusammenfassung JAKARTA2 – Teilpopulation 2

Endpunkt	Ergebnisse JAKARTA2 Fedratinib 400 mg	
	N	Ergebnis
Mortalität		
Anzahl der Todesfälle n (%)	97	4 (4,1)
Morbidität		
Milz- und Symptomansprechen		
Milzansprechrates: Reduktion des Milzvolumens um ≥ 35 % zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline (MRT/CT) n (%)	97	20 (20,6)
Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF)		
Gesamtsymptomscore (TSS) Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	90	23,7 [8,4; n.b.] n = 40 (44,4 %)
Nachtschweiß Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	90	4,3 [4,0; 8,0] n = 55 (61,1 %)
Juckreiz Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	90	8,0 [7,7; n.b.] n = 33 (36,7 %)

Endpunkt	Ergebnisse JAKARTA2 Fedratinib 400 mg	
	N	Ergebnis
Abdominale Beschwerden Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	90	15,9 [8,1; 23,9] n = 45 (50,0 %)
Völlegefühl Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	90	9,6 [8,0; 16,0] n = 49 (54,4 %)
Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	90	7,7 [4,1; 8,0] n = 54 (60,0 %)
Muskel-/Knochenschmerzen Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	90	16,0 [8,1; n.b.] n = 39 (43,3 %)
Gesundheitszustand		
EORTC QLQ-C30, Symptomskalen: Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte		
Erschöpfung Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	4,4 [4,1; 7,6] n = 70 (75,3 %)
Übelkeit und Erbrechen Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	48,1 [48,1; n.b.] n = 27 (29,0 %)
Schmerz Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	8,1 [4,4; 11,7] n = 54 (58,1 %)
Dyspnoe Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	12,0 [5,4; 24,1] n = 48 (51,6 %)
Schlaflosigkeit Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	8,1 [4,7; 18,3] n = 49 (52,7 %)
Appetitverlust Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	5,4 [4,3; 12,1] n = 53 (57,0 %)
Obstipation Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	n.b. [27,1; n.b.] n = 25 (26,9 %)
Diarrhoe Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	n.b. n = 24 (25,8 %)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen: Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte		
Globaler Gesundheitsstatus Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	8,1 [4,4; 48,1] n = 48 (51,6 %)
Körperliche Funktion Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	12,0 [5,4; 23,9] n = 48 (51,6 %)
Rollenfunktion Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	8,1 [4,3; 12,0] n = 55 (59,1 %)
Emotionale Funktion Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	12,6 [8,0; n.b.] n = 44 (47,3 %)

Endpunkt	Ergebnisse JAKARTA2 Fedratinib 400 mg	
	N	Ergebnis
Kognitive Funktion Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	16,0 [8,1; n.b.] n = 42 (45,2 %)
Soziale Funktion Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	16,1 [8,1; 36,1] n = 45 (48,4 %)
Finanzielle Schwierigkeiten Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	n.b. n = 20 (21,5 %)
Nebenwirkungen		
Unerwünschte Ereignisse (UE)		
Zeit bis zum Auftreten des ersten UE Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	97	1,00 [1,00; 2,00] n = 95 (97,9 %)
Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden UE Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	97	n.b. n = 26 (26,8 %)
Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	97	72,00 [37,00; 117,00] n = 59 (60,8 %)
Zeit bis zum Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führte Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	97	n.b. n = 13 (13,4 %)
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)^a		
Potentielle Wernicke-Enzephalopathie, n (%)	97	13 (13,4)
SMQ Blutungen (enge Definition), n (%)	97	22 (22,7)
SMQ Blutungen (breite Definition), n (%)	97	22 (22,7)
Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie, n (%)	97	11 (11,3)
Anämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4, n (%)	97	31 (32,0)
Thrombozytopenie von NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4, n (%)	97	21 (21,6)
ALT, AST oder Bilirubin im Blut erhöht vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4, n (%)	97	5 (5,2)
Hyperamylasämie oder Hyperlipasämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4, n (%)	97	7 (7,2)
Sekundäre Malignome, n (%)	97	3 (3,1)
Überdosis, n (%)	97	1 (1,0)
<p>a: Da der Anteil der Patienten mit Ereignis jeweils deutlich unter 50 % lag, kann die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses nicht berechnet werden, sodass hier nur Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis dargestellt wird.</p> <p>ALT = Alaninaminotransferase; AST = Aspartataminotransferase; EQ-5D = EuroQol 5 Dimensions; HR = Hazard-Ratio; IWG-MRT = International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MFSAF = Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MMRM = Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed Effect Model for Repeated Measurements); NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; n.b. = nicht berechenbar; NRI = Non-Responder-Imputation; PT = MedDRA Preferred Term; RR = relatives Risiko; SMQ = Standardized MedDRA Query; SOC = MedDRA System Organ Class; TSS = Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score); UE = unerwünschte Ereignisse; UESI = unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse; VAS = visuelle Analogskala</p>		

Gesamtschau

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. 2020a; 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. In Ermangelung anderer zugelassener Therapiemöglichkeiten wird in der Praxis nach Verlust des Ansprechens auf Ruxolitinib eine erneute Behandlung („Re-Challenge“) mit Ruxolitinib in Betracht gezogen, die eine Chance auf ein erneutes Ansprechen bietet, eine zeitweilige Verbesserung der Symptome ermöglichen kann (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) und das Gesamtüberleben verlängern könnte (Harrison et al. 2020a; Palandri et al. 2020b). 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).

In der Zulassungsstudie JAKARTA2 zeigten sich mit Fedratinib folgende Effekte:

- Eine **Mortalitätsrate** von **unter 5 %** bei einer medianen Beobachtungsdauer von 6,0 Monaten, trotz der geringen Lebenserwartung in dieser Therapiesituation.
- Ein in der aufgezeigten Therapiesituation klinisch bedeutsames **Milz- und Symptomansprechen**, gekennzeichnet insbesondere durch eine Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline (Milzansprechrates, bestimmt mittels MRT/CT) bei 20,6 % der Patienten (konservativer Ansatz: Imputation NRI; mit LOCF: 32,0 %) und eine mediane Zeit bis zur Reduktion um $\geq 50\%$ im TSS (Symptomansprechen, bestimmt mit dem modifizierten MFSAF) von 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.

Mit Therapieoptionen, die als BSC zu verstehen sind, ist ein Milz- und Symptomansprechen in diesem Ausmaß nur in Einzelfällen möglich. Dies zeigt zum Beispiel die Milz- und Symptomansprechrates von jeweils etwa 5 % im Kontrollarm der RCT SIMPLIFY-2 (Bezeichnung des Kontrollarms in der Studie: „Best Available Therapy“: Ruxolitinib, Hydroxyurea, Anagrelid, Kortikosteroide, hämatopoetische Wachstumsfaktoren, immunmodulatorische Wirkstoffe, Androgen, Interferon oder keine Behandlung der Myelofibrose; Harrison et al. 2018).

- Eine **Verbesserung des Gesundheitszustandes gegenüber Baseline** in den meisten Symptomskalen des Fragebogens European Organization 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.
- Eine **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.
- **Unerwünschte Ereignisse**, die als **erwartbar** einzustufen sind. 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 %). Um das Risiko der gastrointestinalen UE Übelkeit und Erbrechen zu verringern, wird in der Fachinformation eine prophylaktische Antiemese empfohlen, die bereits in aktuellen klinischen Studien zu Fedratinib angewendet wird und zusammen mit weiteren Maßnahmen wie Antidiarrhoika auf eine Reduktion der gastrointestinalen UE hindeutet (Celgene Europe B.V. 2021; Gupta et al. 2020b). Eine Wernicke-Enzephalopathie wurde bei keinem der fachinformationskonform mit Fedratinib behandelten Patienten klinisch bestätigt. Um das Risiko einer Wernicke-Enzephalopathie zu minimieren, wird in der Fachinformation eine Überwachung des Thiamin-Spiegels und ggf. eine Thiamin-Supplementierung empfohlen (Celgene Europe B.V. 2021). Insgesamt kann das Sicherheitsprofil in der Zielpopulation mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten als akzeptabel angesehen werden; im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden keine schwerwiegenden Sicherheitsbedenken identifiziert (European Medicines Agency 2020).

Schlussfolgerungen zum medizinischen und therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Teilpopulation 1 (MF-Patienten, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind)

Für Fedratinib als Orphan Drug gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt.

Die Zulassungsstudie JAKARTA ist die bestverfügbare Evidenz für Fedratinib in der Teilpopulation 1. Die Aussagekraft der Nachweise ist als hoch einzuschätzen, sodass die Aussage-sicherheit eines Hinweises beansprucht wird.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie JAKARTA zeigen im zentralen Morbiditätsendpunkt Milz- und Symptomansprechen einen klinisch relevanten und statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Fedratinib, dessen Ausmaß in den meisten Operationalisierungen erheblich ist. Somit ermöglicht Fedratinib eine Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme der krankheitsbedingten Symptomlast. Bei den UE jeglichen Schweregrades, den schweren UE und dem UESI Anämie von NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 zeigten sich zwar im Vergleich zu Placebo signifikante Nachteile, das Sicherheitsprofil von Fedratinib ist jedoch 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.

Zusammengenommen zeigen die Daten der Zulassungsstudie JAKARTA deutliche, therapeutisch relevante Vorteile zugunsten von Fedratinib. Daher 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.

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

Für Fedratinib als Orphan Drug gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt.

Die einarmige Zulassungsstudie JAKARTA2 ist die bestverfügbare Evidenz für Fedratinib in der Teilpopulation 2. Es wird die Aussagesicherheit eines Anhaltspunkts beansprucht.

Fedratinib ist das erste zugelassene Arzneimittel, das zuvor mit Ruxolitinib behandelten MF-Patienten eine Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens und eine spürbare Abnahme der krankheitsbedingten Symptomlast ermöglicht und dies im Rahmen einer prospektiven klinischen Studie zeigen konnte. In dieser Therapiesituation – nach einer Behandlung mit Ruxolitinib mit fehlendem oder unzureichendem Ansprechen, Verlust des Ansprechens oder Intoleranz – stehen ansonsten gemäß der nationalen Leitlinie nur Therapieoptionen zur Verfügung, die als BSC zu verstehen sind. Die mit Fedratinib in der Zulassungsstudie JAKARTA2 erzielten Milz- und Symptomansprechraten wurden bisher in dieser Therapiesituation nicht erreicht und zeigen einen klinisch bedeutsamen Therapieeffekt auf. Die Ergebnisse in den Nutzendimensionen Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind vor dem Hintergrund der medianen Lebenserwartung von lediglich 6 bis 16 Monaten (Kuykendall et al. 2017; Kuykendall et al. 2018; Mascarenhas et al. 2020; Newberry et al. 2017; Palandri et al. 2020a; Schain et al. 2019) ebenfalls als therapeutisch relevant zu erachten. Das Sicherheitsprofil von

Fedratinib ist als erwartbar einzustufen und bedeutet keine maßgebliche Einschränkung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Fedratinib.

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-Re-Challenge“). 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.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel dieses Dossiers ist die Darstellung des Zusatznutzens von Fedratinib im folgenden Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation (Celgene Europe B.V. 2021):

Fedratinib ist indiziert für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind oder die zuvor mit Ruxolitinib behandelt wurden.

Der Zusatznutzen von Fedratinib wird anhand von patientenrelevanten Endpunkten in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen dargestellt.

Das Anwendungsgebiet von Fedratinib wird je nach Vorbehandlung der Patienten in die folgenden zwei Teilpopulationen eingeteilt:

- Teilpopulation 1: MF-Patienten, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind

- Teilpopulation 2: MF-Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden

Fedratinib ist als „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rats 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 zVT zu benennen.

Teilpopulation 1: MF-Patienten, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind

Patientenpopulation: Teilpopulation 1 umfasst alle Patienten im Anwendungsgebiet von Fedratinib, die noch nicht mit einem JAK-Inhibitor behandelt worden sind. Grundlage für die Nutzenbewertung von Fedratinib in der Teilpopulation 1 ist die Zulassungsstudie JAKARTA, 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.

Intervention: Die Intervention ist die Behandlung mit Fedratinib gemäß Fachinformation mit 400 mg oral einmal täglich (Celgene Europe B.V. 2021).

Vergleichstherapie: 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 zVT zu benennen.

Endpunkte: Zur Nutzenbewertung von Fedratinib werden die folgenden, in JAKARTA erhobenen patientenrelevanten Endpunkte herangezogen:

- Mortalität: Todesfälle
- Morbidität
 - Milz- und Symptomsprechen
 - Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)
- Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse (UE) und UE von speziellem Interesse (UESI)

Die Endpunkte und deren Patientenrelevanz sind in Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich beschrieben.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie JAKARTA nicht direkt erhoben. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität spiegelt sich in den Morbiditätsendpunkten wider.

Studientypen: JAKARTA ist eine RCT.

Teilpopulation 2: MF-Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden

Patientenpopulation: Teilpopulation 2 umfasst alle Patienten im Anwendungsgebiet von Fedratinib, die mit Ruxolitinib behandelt wurden. Grundlage für die Nutzenbewertung von Fedratinib in der Teilpopulation 2 ist die Zulassungsstudie JAKARTA2, 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.

Intervention: Die Intervention ist die Behandlung mit Fedratinib gemäß Fachinformation mit 400 mg oral einmal täglich (Celgene Europe B.V. 2021).

Vergleichstherapie: 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 zVT zu benennen.

Endpunkte: Zur Nutzenbewertung von Fedratinib werden die folgenden, in JAKARTA2 erhobenen patientenrelevanten Endpunkte herangezogen:

- Mortalität: Todesfälle
- Morbidität
 - Milz- und Symptomansprechen
 - Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen
- Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse (UE) und UE von speziellem Interesse (UESI)

Die Endpunkte und deren Patientenrelevanz sind in Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich beschrieben.

Studientypen: Die Studie JAKARTA2 ist eine einarmige Studie.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/

einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Teilpopulation 1

In Tabelle 4-3 sind die Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische Auswahl von Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen in Teilpopulation 1 dargestellt.

Tabelle 4-3: Ein - und Ausschlusskriterien für Studien zur Nutzenbewertung (Teilpopulation 1)

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	Patientenpopulation		
	E1: Erwachsene Patienten mit Myelofibrose und krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind	A1: Nicht E1, insbesondere: Patienten < 18 Jahre, oder Patienten ohne Myelofibrose, oder bereits mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelte Patienten	Zielpopulation (Teilpopulation 1) / Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation (Celgene Europe B.V. 2021)
2	Intervention		
	E2: Fedratinib gemäß Fachinformation	A2: Andere Intervention	Behandlung gemäß Fachinformation (Celgene Europe B.V. 2021)
3	Vergleichstherapie/Brückenkomparator		
	E3: keine Einschränkung	A3: entfällt	Angaben zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V und VerfO des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020b), da Fedratinib ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ist
4	Endpunkte		
	E4: Mindestens in einer der folgenden Nutzendimensionen Ergebnisse berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität 	A4: Andere Endpunkte, oder Daten für die Nutzenbewertung nicht verwertbar (z. B. Punkt- und Streumaße nicht vorhanden)	Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020b)

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
	<ul style="list-style-type: none"> Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.2.5.2) 		
5	Studientyp		
	E5: Randomisierte vergleichende kontrollierte Studie (RCT)	A5: Keine RCT	Nachweis der bestverfügbaren Evidenz gemäß § 5 Absatz 3 des 5. Kapitels der VerFO des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020b), sowie § 5 Absatz 3 AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019)
6	Studienstatus		
	E6: Studien, für die Ergebnisse publiziert sind	A6: Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse publiziert sind	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist erforderlich.
7	Studiendauer		
	E7: Mindestens 24 Wochen	A7: Kürzer als 24 Wochen	Eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen ermöglicht eine adäquate Beurteilung von Endpunkten bei einer chronischen Behandlung
8	Sprache		
	E8: Englisch oder Deutsch	A8: Andere als Englisch und Deutsch	Gemäß Leitfaden des G-BA zur Dossiererstellung und -einreichung können dem Dossier Dokumente in deutscher oder englischer Sprache beigelegt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020a)
9	Publikationstyp		
	E9: Vollpublikation, Register- eintrag oder Studienbericht Enthält Primärdaten entsprechend den CONSORT-Kriterien	A9: Abstracts, Kongressberichte, oder narrative Sekundär- publikation (z. B. Review), oder Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse	In Übereinstimmung mit dem IQWiG-Methodenpapier (IQWiG 2020). Ausreichende Datenverfügbarkeit ist erforderlich.
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; BSC: Best Supportive Care; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VerFO: Verfahrensordnung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie			

Teilpopulation 2

In Tabelle 4-4 sind die Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische Auswahl von Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen in Teilpopulation 2 dargestellt.

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Nutzenbewertung (Teilpopulation 2)

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	Patientenpopulation		
	E1: Erwachsene Patienten mit Myelofibrose und krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen, die mit Ruxolitinib behandelt wurden	A1: Nicht E1, insbesondere: Patienten < 18 Jahre, oder Patienten ohne Myelofibrose, oder Patienten ohne Ruxolitinib-Vorbehandlung	Zielpopulation (Teilpopulation 2) / Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation (Celgene Europe B.V. 2021)
2	Intervention		
	E2: Fedratinib gemäß Fachinformation	A2: Andere Intervention	Behandlung gemäß Fachinformation (Celgene Europe B.V. 2021)
3	Vergleichstherapie/Brückenkomparator		
	E3: keine Einschränkung	A3: entfällt	Angaben zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V und VerfO des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020b), da Fedratinib ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ist
4	Endpunkte		
	E4: Mindestens in einer der folgenden Nutzendimensionen Ergebnisse berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.2.5.2)	A4: Andere Endpunkte, oder Daten für die Nutzenbewertung nicht verwertbar (z. B. Punkt- und Streumaße nicht vorhanden)	Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020b)
5	Studientyp		
	E5: Randomisierte vergleichende kontrollierte Studie (RCT)*	A5: Keine RCT	Nachweis der bestverfügbaren Evidenz gemäß § 5 Absatz 3 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020b), sowie § 5 Absatz 3 AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019)
6	Studienstatus		
	E6: Studien, für die Ergebnisse publiziert sind	A6: Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse publiziert sind	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist erforderlich.

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
7	Studiendauer		
	E7: Mindestens 24 Wochen	A7: Kürzer als 24 Wochen	Eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen ermöglicht eine adäquate Beurteilung von Endpunkten bei einer chronischen Behandlung
8	Sprache		
	E8: Englisch oder Deutsch	A8: Andere als Englisch und Deutsch	Gemäß Leitfaden des G-BA zur Dossiererstellung und -einreichung können dem Dossier Dokumente in deutscher oder englischer Sprache beigelegt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020a)
9	Publikationstyp		
	E9: Vollpublikation, Register- eintrag oder Studienbericht Enthält Primärdaten entsprechend den CONSORT- Kriterien bzw. den TREND-/ STROBE-Kriterien	A9: Abstracts, Kongressberichte, oder narrative Sekundär- publikation (z. B. Review), oder Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse	In Übereinstimmung mit dem IQWiG-Methodenpapier (IQWiG 2020). Ausreichende Datenverfügbarkeit ist erforderlich.
<p>*: Die Suche wurde zunächst auf RCT beschränkt und im Anschluss auf alle Studientypen ausgedehnt, um weitere relevante Studien zu identifizieren.</p> <p>AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs; VerfO: Verfahrensordnung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die

Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliographische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Für jede Datenbank wurde jeweils eine in Anhang 4-A dargestellte Suchstrategie entwickelt und eingesetzt, um Studien zu identifizieren, die zur Bewertung des Zusatznutzens von Fedratinib geeignet sind. Zeitliche Einschränkungen wurden nicht vorgenommen. Es wurde nur Literatur in deutscher oder englischer Sprache berücksichtigt. Der Informationsstand der Recherche spiegelt den Status zum Zeitpunkt der letzten Recherche (28.01.2021) wider.

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen ergeben, wurden diese in der systematischen Literaturrecherche separat betrachtet.

Teilpopulation 1

Es wurde nach RCTs gesucht, die für die Darstellung des Zusatznutzens von Fedratinib relevant sind (siehe Anhang 4-A-1). Die Treffer der Suche wurden anhand der in Tabelle 4-3 genannten, vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet, um geeignete Studien zu identifizieren.

Teilpopulation 2

Zunächst wurde nach RCTs gesucht, die für die Darstellung des Zusatznutzens von Fedratinib relevant sind (siehe Anhang 4-A-1). Die Treffer der Suche wurden anhand der in Tabelle 4-4 genannten, vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet, um geeignete Studien zu identifizieren. Zusätzlich wurde nach weiteren Untersuchungen gesucht, um relevante klinische Studien zu identifizieren (siehe Anhang 4-A-4).

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arszneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in

weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Studienregistersuche wurde in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und ICTRP (WHO) durchgeführt, jeweils mittels der in Anhang 4-B dargestellten Suchstrategie. Zeitliche Einschränkungen wurden nicht vorgenommen. Der Informationsstand der Recherche bildet den Status zum Zeitpunkt der letzten Recherche (29.01.2021) ab.

Entsprechend den Vorgaben wurde nach der Selektion geeigneter Studien eine Suche im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) durchgeführt, um Einträge mit Ergebnisberichten zu den bereits identifizierten Studien zu finden.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu

Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde im Anschluss an die bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken durchgeführt, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu den bereits identifizierten Studien in die Bewertung einfließen.

Im Anwendungsgebiet Myelofibrose sind die folgenden Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V relevant:

- Ruxolitinib, 1. Verfahren: 2012-09-15-D-032
- Ruxolitinib nach Überschreitung der 50-Millionen-Grenze: 2014-05-15-D-108

Es wurden keine weiteren Nutzendossiers im Anwendungsgebiet identifiziert.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die über die systematische Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden zunächst um Dubletten bereinigt. Die Publikationen wurden in zwei Schritten bewertet. Zunächst wurde die Relevanz, soweit möglich, anhand des Titels und sofern vorhanden des Abstracts beurteilt. Treffer, die aufgrund der in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien als nicht relevant eingestuft wurden, wurden ausgeschlossen, darunter auch Konferenz-Abstracts. In einem zweiten Schritt wurden die Publikationen, bei denen eine eindeutige Relevanzbeurteilung anhand von Titel/Abstract nicht möglich war, im Volltext begutachtet und anhand der Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Ausgeschlossene Publikationen sind unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes im Anhang 4-C dokumentiert. Der gesamte Auswahlprozess wurde jeweils von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt, bei Diskrepanzen in der Bewertung wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht.

Die in der Studienregistersuche gefundenen Registereinträge wurden um Dubletten bereinigt und anschließend unabhängig von zwei Reviewern anhand der Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) beurteilt; nötigenfalls wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund im Anhang 4-D dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene wurde anhand der oben beschriebenen Kriterien durchgeführt und ist in Anhang 4-F dokumentiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-

Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Beschreibung von Design und Methodik der RCT JAKARTA wird anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements vorgenommen (Schulz et al. 2010). Die einarmige Studie JAKARTA2 wird anhand der Items 1 bis 15 des TREND-Statements beschrieben (Des Jarlais et al. 2004).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und -software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Teilpopulation 1:

Die folgenden Baseline-Charakteristika wurden in der Studie JAKARTA erhoben und dargestellt:

- Alter (Jahre)
 - Mittelwert; Median; Minimum, Maximum;
 - Altersgruppe (≤ 65 Jahre, > 65 Jahre; ≤ 75 Jahre, > 75 Jahre)
- Geschlecht
 - männlich, weiblich
- Ethnie
 - weiß, asiatisch, schwarz, andere
- Körpergewicht (kg)
 - Mittelwert; Median; Minimum, Maximum
- Körpergröße (cm)
 - Mittelwert; Median; Minimum, Maximum
- Region
 - Westeuropa, Osteuropa, Nordamerika, Asien, Südamerika, andere Länder
- Myelofibrose-Klassifikation⁵
 - PMF; Post-PV-MF; Post-ET-MF
- Zeit seit Myelofibrose-Diagnose (Monate)
 - Mittelwert; Median; Minimum, Maximum

⁵ Klassifikation gemäß WHO-Kriterien und IWG-MRT-Kriterien

- Risikostatus⁶
 - Intermediärrisiko-2; Hochrisiko
- *JAK2*-Mutationsprofil
 - Wildtyp; mutiert; fehlend
- Fibrosegrad⁷
 - 0; 1; 2; 3; fehlend
- Konstitutionelle Symptome⁸
 - ja; nein
- ECOG-PS
 - 0; 1; 2; fehlend
- Gesamtsymptomscore (TSS, ermittelt mit dem modifizierten MFSAF)⁹
 - Mittelwert; Median; Minimum, Maximum
- Milzvolumen (MRT/CT) zu Baseline (ml)
 - Mittelwert; Median; Minimum, Maximum
- Milzgröße (Palpation) zu Baseline (cm)
 - Mittelwert; Median; Minimum, Maximum
 - Milzgröße > 10 cm (ja; nein)
- Erythrozyten-Transfusionsabhängigkeit¹⁰
 - ja; nein

⁶ Risikostatus gemäß Cervantes et al. 2009

⁷ gemäß europäischem Konsensus zur Einteilung der Knochenmarksfibrose (Thiele et al. 2005)

⁸ Definition: > 10 % Gewichtsverlust über ein Jahr vor Screening und/oder Nachtschweiß für > 1 Monat oder Fieber unbekanntem Ursprungs > 37,5 °C für > 1 Monat

⁹ Mittelwert der täglichen Gesamtscores über eine Woche (mindestens fünf der sieben Erhebungen) aus folgenden sechs Items: Nachtschweiß, Juckreiz, Abdominale Beschwerden, Völlegefühl, Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite, Muskel-/Knochenschmerzen

¹⁰ Transfusionsabhängigkeit wurde definiert als mindestens zwei Einheiten Erythrozyten-Transfusionen pro Monat über drei Monate (Gale et al. 2011)

- Hämoglobin (g/dl)
 - Mittelwert; Median; Minimum, Maximum
 - Hämoglobin ≤ 10 g/dl (ja; nein)
- Thrombozytenzahl ($\times 10^9/l$)
 - Mittelwert; Median; Minimum, Maximum
 - Kategorien: $< 50 \times 10^9/l$; $50 - 100 \times 10^9/l$; $\geq 100 \times 10^9/l$
- Leukozytenzahl ($\times 10^9/l$)
 - Mittelwert; Median; Minimum, Maximum
 - Leukozytenzahl $\geq 25 \times 10^9/l$: ja; nein
- Absolute Neutrophilenzahl (ANC) ($\times 10^9/l$)
 - Mittelwert; Median; Minimum, Maximum
- Lymphozytenzahl ($\times 10^9/l$)
 - Mittelwert; Median; Minimum, Maximum
- Blasten im peripheren Blut ≥ 1 %
 - ja; nein
- Laktatdehydrogenase (LDH) zu Baseline (Internationale Einheiten pro Liter [IU/l])
 - Mittelwert; Median; Minimum, Maximum
 - Anteil Patienten mit LDH zu Baseline $> 5 \times$ oberer Normwert (ULN)
- Vorbehandlung mit Hydroxyurea
 - ja; nein

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der Studie JAKARTA erhoben und berichtet und werden im Dossier dargestellt:

- Mortalität
 - Todesfälle

- Morbidität
 - Milz- und Symptomansprechen
 - Hauptanalyse Milzansprechen: Milzansprechrates, Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ zum Ende von Zyklus 6 (24 Wochen) gegenüber Baseline (MRT/CT). Dargestellt wird auch die Milzansprechrates zum Ende von Zyklus 3 (12 Wochen) sowie zum Ende von Zyklus 6 mit Bestätigung vier Wochen später.
 - Ergänzende Analyse: Prozentuale Veränderung des Milzvolumens (MRT/CT)
 - Hauptanalyse Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline im Gesamtsymptomscore (TSS) und in den Einzelkomponenten des modifizierten MFSAF
 - Ergänzende Analyse: Veränderung des TSS und der Einzelkomponenten des modifizierten MFSAF gegenüber Baseline
 - Weitere ergänzende Analysen:
 - Milzgröße (Palpation), Ansprechrates: Reduktion der Milzgröße um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline (Palpation)
 - Ansprechen gemäß modifizierten IWG-MRT-Kriterien
 - Symptomlast (MPN-SAF), Veränderung zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline
 - Fatigue (BFI), Veränderung zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline
 - Gesundheitszustand
 - Hauptanalyse: Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustandes um ≥ 7 mm auf der EQ-5D-VAS
 - Ergänzende Analyse EQ-5D-VAS: Veränderung zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: nicht erhoben
- Nebenwirkungen
 - Unerwünschte Ereignisse (UE)

- Zeit bis zum Auftreten des ersten UE
- Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden UE
- Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3)
- Zeit bis zum Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führte
- Zusätzlich wird dargestellt:
 - Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach MedDRA SOC und PT (UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe auftraten)
 - Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden UE nach MedDRA SOC und PT (SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe auftraten)
 - Zeit bis zum ersten schweren UE nach MedDRA SOC und PT (UE, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe auftraten)
 - Zeit bis zum Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führte, nach MedDRA SOC und PT
- UE von speziellem Interesse (UESI), jeweils differenziert nach Schweregrad (insgesamt; schwerwiegend; schwer, d.h. NCI-CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Zeit bis zum Auftreten der ersten potentiellen Wernicke-Enzephalopathie¹¹
 - Zeit bis zum Auftreten der ersten Blutung (SMQ Blutungen, enge Definition)
 - Zeit bis zum Auftreten der ersten Blutung (SMQ Blutungen, breite Definition)
 - Zeit bis zum Auftreten der ersten Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie
 - Zeit bis zum Auftreten der ersten Thrombozytopenie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4

¹¹ Alle Anzeichen und Symptome, die einen Verdacht auf Wernicke-Enzephalopathie oder Thiamin-Defizienz begründen können (Celgene Corp. 2018b)

- Zeit bis zum Auftreten der ersten Erhöhung von ALT, AST oder Bilirubin im Blut vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4
- Zeit bis zum Auftreten der ersten Hyperamylasämie oder Hyperlipasämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4
- Zeit bis zum Auftreten der ersten sekundären Malignität

Für die patientenberichteten Endpunkte und die UE ist die Hauptanalyse jeweils eine zeit-adjustierte Auswertung (Time-to-Event-Analyse), weil sich die mediane Expositionsdauer zwischen den Behandlungsgruppen erheblich unterscheidet (Fedratinib: 62,1 Wochen, Placebo: 24,0 Wochen).

Teilpopulation 2

Die folgenden Patientencharakteristika zu Studienbeginn wurden in der Studie JAKARTA2 erhoben und berichtet und werden im Dossier dargestellt:

- Alter (Jahre)
 - Mittelwert; Median; Minimum, Maximum
 - Altersgruppe (≤ 65 Jahre, > 65 Jahre; ≤ 75 Jahre, > 75 Jahre)
- Geschlecht
 - männlich, weiblich
- Ethnie
 - weiß, asiatisch, schwarz
- Körpergewicht (kg)
 - Mittelwert; Median; Minimum, Maximum
- Myelofibrose-Klassifikation¹²
 - PMF; Post-PV-MF; Post-ET-MF
- Zeit seit Myelofibrose-Diagnose (Monate)

¹² Klassifikation gemäß WHO-Kriterien (2008) und IWG-MRT-Kriterien

- Mittelwert; Median; Minimum, Maximum
- Vorangegangene Ruxolitinib-Behandlung
 - < 12 Wochen; ≥ 12 Wochen
- Risikostatus¹³
 - Intermediärrisiko-1 mit Symptomen; Intermediärrisiko-2; Hochrisiko
- *JAK2*-Mutationsprofil
 - Wildtyp; mutiert; fehlend
- Konstitutionelle Symptome¹⁴
 - ja; nein
- ECOG-PS
 - 0; 1; 2; fehlend
- Gesamtsymptomscore (TSS, ermittelt mit dem modifizierten MFSAF)
 - Mittelwert; Median; Minimum, Maximum
- Milzvolumen (MRT/CT) zu Baseline (ml)
 - Mittelwert; Median; Minimum, Maximum
- Milzgröße (Palpation) zu Baseline (cm)
 - Mittelwert; Median; Minimum, Maximum
- Erythrozyten-Transfusionsabhängigkeit¹⁵
 - ja; nein
- Hämoglobin (g/dl)
 - Mittelwert; Median; Minimum, Maximum

¹³ gemäß IPSS; DIPSS bei Patienten, die nach Protokolländerung 3 eingeschlossen wurden

¹⁴ Wert > 0 in mindestens einem der folgenden Symptome, erhoben mit dem MPF-SAF: Nachtschweiß, Juckreiz, abdominale Beschwerden, Bauchschmerzen, Völlegefühl, Knochenschmerzen

¹⁵ Transfusionsabhängigkeit wurde definiert als mindestens zwei Einheiten Erythrozyten-Transfusionen pro Monat über drei Monate vor der ersten Dosis Fedratinib

- Hämoglobin < 10 g/dl (ja; nein)
- Thrombozytenzahl ($\times 10^9/l$)
 - Mittelwert; Median; Minimum, Maximum
 - Kategorien: < $50 \times 10^9/l$; $50 - 100 \times 10^9/l$; $\geq 100 \times 10^9/l$
- Leukozytenzahl ($\times 10^9/l$)
 - Mittelwert; Median; Minimum, Maximum
 - Leukozytenzahl $\geq 25 \times 10^9/l$: ja; nein
- Blasten im peripheren Blut > 1 %
 - ja; nein
- Laktatdehydrogenase (LDH) zu Baseline (Internationale Einheiten pro Liter [IU/l])
 - Mittelwert; Median; Minimum, Maximum
- Ruxolitinib-Resistenz/-Intoleranz
 - Resistent (fehlendes Ansprechen, Krankheitsprogress, Verlust des Ansprechens); intolerant (hämatologische Toxizität: Thrombozytopenie, Anämie, andere; nicht-hämatologische Toxizität); andere

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der Studie JAKARTA2 erhoben und berichtet und werden im Dossier dargestellt:

- Mortalität
 - Todesfälle
- Morbidität
 - Milz- und Symptomansprechen
 - Hauptanalyse Milzansprechen: Milzansprechrage, Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ zum Ende von Zyklus 6 (24 Wochen) gegenüber Baseline (MRT/CT). Dargestellt wird auch die Milzansprechrage zum Ende von Zyklus 3 (12 Wochen) sowie zum Ende von Zyklus 3 und 6.

- Ergänzende Analyse: Prozentuale Veränderung des Milzvolumens (MRT/CT)
- Hauptanalyse Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline im Gesamtsymptomscore (TSS) und in den Einzelkomponenten des modifizierten MFSAF.
 - Ergänzende Analyse: Veränderung des TSS und der Einzelkomponenten des modifizierten MFSAF gegenüber Baseline
- Weitere ergänzende Analysen:
 - Milzgröße (Palpation), Ansprechrate
 - Symptomlast (MPN-SAF), Veränderung zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline
 - Fatigue (BFI), Veränderung zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline
- Gesundheitszustand
 - Hauptanalyse EORTC QLQ-C30, Symptomskalen: Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte
 - Ergänzende Analyse EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): Veränderung gegenüber Baseline
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Hauptanalyse EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen: Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte
 - Ergänzende Analyse EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen): Veränderung gegenüber Baseline
- Nebenwirkungen
 - Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Jegliche UE
 - Schwerwiegende UE
 - Schwere UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3)
 - UE, die zum Therapieabbruch führten

- Zusätzlich werden dargestellt:
 - Jegliche UE nach MedDRA SOC und PT (UE, die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten)
 - Schwerwiegende UE nach MedDRA SOC und PT (SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten)
 - Schwere UE nach MedDRA SOC und PT (UE, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten)
 - UE, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA SOC und PT
- UE von speziellem Interesse (UESI), jeweils differenziert nach Schweregrad (insgesamt; schwerwiegend; schwer, d.h. NCI-CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Potentielle Wernicke-Enzephalopathie¹⁶:
 - SMQ Blutungen (enge Definition)
 - SMQ Blutungen (breite Definition)
 - Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie
 - Anämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4
 - Thrombozytopenie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 (Thrombozytenzahl $< 25 \times 10^9/l$)
 - ALT, AST oder Bilirubin im Blut erhöht, NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4
 - Hyperamylasämie oder Hyperlipasämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4
 - Sekundäre Malignome
 - Überdosis

Für die patientenberichteten Endpunkte und die UE ist die Hauptanalyse jeweils eine zeit-adjustierte Auswertung (Time-to-Event-Analyse), weil sich die Beobachtungszeiten zwischen den einzelnen Patienten unterscheiden. Gründe hierfür sind zum einen der hohe Anteil an Patienten, die aufgrund des Studienabbruchs (Clinical Hold, siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1) vorzeitig die Therapie abbrechen (64,9 %), und zum anderen die Möglichkeit einer

¹⁶ Alle Anzeichen und Symptome, die einen Verdacht auf Wernicke-Enzephalopathie oder Thiamin-Defizienz begründen können (Celgene Corp. 2018a)

Dosiserhöhung von 400 mg einmal täglich in 100-mg-Schritten auf bis zu 600 mg. Da diese Dosiserhöhung nicht der Anwendung von Fedratinib gemäß Fachinformation entspricht, wurden die Patienten in Time-to-Event-Analysen zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung zensiert, woraus sich für diese Patienten verkürzte Beobachtungszeiten ergeben.

Patientenrelevanz der Endpunkte

Mortalität: Todesfälle

Operationalisierung und Validität:

Die Mortalität wird anhand der aufgetretenen Todesfälle dargestellt. Die Todesfälle wurden jeweils im Rahmen der unerwünschten Ereignisse als UE mit Todesfolge erfasst.

Die Studien JAKARTA und JAKARTA2 wurden aufgrund eines Moratoriums („Clinical Hold“) abgebrochen. Der Clinical Hold wurde am 15. November 2013 von der Food and Drug Administration (FDA) verhängt, nachdem in klinischen Studien mit Fedratinib Verdachtsfälle von Wernicke-Enzephalopathie aufgetreten waren (siehe auch Abschnitte 4.3.1.2.1 und 4.3.2.3.2.1). Aufgrund des Studienabbruchs konnten die Patienten nicht bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache nachverfolgt werden, sodass das Gesamtüberleben der Patienten nicht adäquat dargestellt werden kann.

Patientenrelevanz:

Die Myelofibrose ist eine seltene, heterogene sowie maligne hämatologische Erkrankung, die innerhalb weniger Jahre tödlich verläuft (Cervantes et al. 2009; Tefferi et al. 2012). Das Überleben ist somit bei Myelofibrose direkt patientenrelevant.

Morbidität: Milz- und Symptomansprechen

Operationalisierung und Validität:

Das Milz- und Symptomansprechen wird als Kombination der oben aufgelisteten Endpunkte dargestellt. Die Hauptanalysen sind Milzansprechen (MRT/CT): Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ gegenüber Baseline sowie Symptomansprechen (modifizierter MFSAF): Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline.

- Die *Milzansprechr*ate, die Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ zum Ende von Zyklus 6 (nach 24 Wochen) gegenüber Baseline, war der primäre Endpunkt der Studien JAKARTA (mit Bestätigung vier Wochen später) und JAKARTA2 (ohne Bestätigung vier Wochen später). Das Milzvolumen wurde mit etablierten bildgebenden Standardverfahren (MRT/CT), der hierfür gebräuchlichen Methodik, auf systematische Weise gemessen und zentral begutachtet. Die Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ nach

24 Wochen ist im Anwendungsgebiet Myelofibrose als primärer Wirksamkeitsendpunkt für klinische Studien etabliert und anerkannt (Harrison et al. 2012; Harrison et al. 2018; Mascarenhas et al. 2018; Verstovsek et al. 2012b). Neben der Milzansprechrates (Hauptanalyse) wird ergänzend die prozentuale Veränderung des Milzvolumens über die Zeit (inkl. Waterfall-Plot) dargestellt.

- Das *Symptomansprechen* wurde auf Basis des für die Myelofibrose spezifische Fragebogens Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF) bestimmt (Mesa et al. 2011; Mesa et al. 2009). Der modifizierte MFSAF erfasst sechs charakteristische Symptome der Myelofibrose: Nachtschweiß, Juckreiz, abdominale Beschwerden, Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite, Völlegefühl sowie Knochen-/ Muskelschmerzen. Der Endpunkt Symptomansprechrates wird als patientenberichteter Endpunkt erhoben: Die Patienten geben jeden Tag auf einer Skala von 0 (keine Symptome) bis 10 an, wie stark die stärkste Symptomlast in den letzten 24 Stunden war. Aus den Bewertungen der einzelnen Symptome an jedem Tag wird ein Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score, TSS) für eine Woche errechnet (Durchschnitt). Die Symptomansprechrates ist definiert als Reduktion um $\geq 50\%$ im TSS und den Einzelkomponenten des modifizierten MFSAF gegenüber Baseline. Im Nutzenbewertungsverfahren zu Ruxolitinib 2014 hat der G-BA den MFSAF v2.0 als valides Messinstrument für die Krankheitssymptomatik anerkannt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2014). Der MFSAF v2.0 erfasst dieselben Symptome auf gleiche Weise wie der modifizierte MFSAF sowie zusätzlich das Einzelsymptom Inaktivität, das jedoch nicht mit anderen Items verschränkt ist. Im Nutzenbewertungsverfahren zu Ruxolitinib ging das zusätzliche Item Inaktivität nicht in die Berechnung des TSS ein, da die Inaktivität eine Folge der eigentlichen Symptome ist. Der TSS-Wert wird folglich analog zum Ruxolitinib-Verfahren erhoben, sodass auch der modifizierte MFSAF als valides Instrument zur Erhebung der Symptomlast einzustufen ist.

Die Hauptanalyse ist eine zeitadjustierte Analyse (Time-to-Event-Analyse). Ergänzend wird auch die Veränderung gegenüber Baseline im TSS und den Einzelkomponenten des modifizierten MFSAF dargestellt.

Daneben wird das Milz- und Symptomansprechen auch anhand der folgenden ergänzenden Analysen dargestellt:

- *Milzgröße (gemessen mittels Palpation): Ansprechrates*, Anteil Patienten mit Reduktion der Milzgröße um $\geq 50\%$ zum Ende von Zyklus 3 und Zyklus 6 gegenüber Baseline. Die Milzgröße wurde vom Prüfarzt mittels Palpation (Ertasten) unter dem linken Rippenbogen bestimmt. Eine tastbare Milz ist ein diagnostisch relevantes Anzeichen für Splenomegalie bei Myelofibrose (Griesshammer et al. 2018), die Palpation ist jedoch im Vergleich zur Bestimmung des Milzvolumens mittels MRT/CT als weniger präzise und weniger objektiv einzustufen.
- *Ansprechen gemäß modifizierten IWG-MRT-Kriterien* (nur JAKARTA): In den Kriterien der International Working Group Myeloproliferative Neoplasms Research and

Treatment (IWG-MRT) wird ein Ansprechen nicht nur anhand der Splenomegalie, sondern auch anhand weiterer Parameter bestimmt (Tefferi et al. 2006). Ein vollständiges Ansprechen (Complete Remission, CR) ist definiert als vollständiges Verschwinden krankheitsbedingter Symptome und Anzeichen ohne ertastbare Hepato- und Splenomegalie sowie eine Normalisierung hämatologischer Parameter¹⁷, normale Leukozyten-Differenzierung und histologische Remission im Knochenmark¹⁸. Für ein partielles Ansprechen (Partial Remission, PR) müssen alle diese Kriterien außer die histologische Remission im Knochenmark erfüllt sein. Eine klinische Verbesserung (Clinical Improvement, CI) ist definiert als ein Anstieg im Hämoglobinspiegel um mindestens 20 g/l (ggf. Erreichen einer Transfusionsunabhängigkeit)¹⁹ oder eine Reduktion der Milzgröße (Palpation)²⁰ oder ein relevanter Anstieg der Thrombozytenzahl²¹ und der absoluten Neutrophilenzahl²² bei geringen Baseline-Werten. Ein Krankheitsprogress (Progressive Disease, PD) ist definiert als ein Fortschreiten der Splenomegalie²³, leukämische Transformation²⁴ oder ein Anstieg des Blastenanteils im Blut²⁵. Eine stabile Erkrankung ist gegeben, wenn keines der genannten Kriterien für das Ansprechen (CR, PR, CI) erfüllt ist und kein Krankheitsprogress erfolgt ist.

- *Symptomlast (gemessen mittels MPN-SAF)*: Veränderung zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline. Die Symptomlast wurde mit dem Fragebogen Myeloproliferative Neoplasms Symptom Assessment Form (MPN-SAF) erhoben, einem validierten Instrument zur Erhebung von Symptomen myeloproliferativer Neoplasien wie Myelofibrose (Scherber et al. 2011). Der MPN-SAF umfasst 17 Fragen zu charakteristischen Symptomen der Myelofibrose sowie eine Frage zur Gesamt-Lebensqualität. Die Fragen beziehen sich jeweils auf die letzten sieben Tage und werden von den Patienten auf einer Skala von 0 (keine Symptome) bis 10 bewertet. Die Analyse erfolgte mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA).
- *Fatigue (gemessen mittels BFI)*: Veränderung zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline. Zur Erfassung der Fatigue wurde das für dieses Symptom spezifische Instrument Brief Fatigue Inventory (BFI) eingesetzt. Als Teil des MPN-SAF ist der BFI zur Erhebung der Fatigue bei myeloproliferativen Neoplasien wie Myelofibrose validiert

¹⁷ Hämoglobin mindestens 110 g/l, Thrombozytenzahl mindestens $100 \times 10^9/l$, absolute Zahl der Neutrophilen mindestens $1,0 \times 10^9/l$. Zudem sollten alle diese Blutwerte nicht oberhalb des oberen Normwerts liegen.

¹⁸ altersadjustierte normale Zellularität, nicht mehr als 5 % Myeloblasten, Osteromyelofibrose höchstens Grad 1

¹⁹ bei Patienten mit Baseline-Erythrozytenspiegel unter 100 g/l

²⁰ Reduktion der Milzgröße (Palpation) um ≥ 50 % (Milzlänge zu Baseline ≥ 10 cm) oder nicht ertastbare Milz (Milzlänge zu Baseline zwischen 5 und 10 cm)

²¹ Bei Patienten mit Baseline-Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$: Anstieg der Thrombozytenzahl um mindestens 100 %, Wert mindestens $50 \times 10^9/l$

²² Bei Patienten mit absoluter Neutrophilenzahl zu Baseline $< 1 \times 10^9/l$: Anstieg der absoluten Neutrophilenzahl um mindestens 100 %, Wert mindestens $0,5 \times 10^9/l$

²³ wenn zu Baseline Milz nicht ertastbar: ertastbare Milz; wenn Milzlänge zu Baseline zwischen 5 und 10 cm: Vergrößerung der ertastbaren Milzlänge um mindestens 100 %; wenn Milzlänge zu Baseline über 10 cm: Vergrößerung der ertastbaren Milzlänge um mindestens 50 %

²⁴ mindestens 20 % Knochenmarksblasten

²⁵ Anstieg des Blastenanteils im peripheren Blut um mindestens 20 % für mindestens 8 Wochen

(Scherber et al. 2011). Das Instrument erfasst verschiedene Aspekte der Fatigue: die Ermüdung gerade jetzt, die übliche Ermüdung in den letzten 24 Stunden, die stärkste Ermüdung in den letzten 24 Stunden sowie die Beeinträchtigung durch die Fatigue in Bezug auf allgemeine Aktivität, Stimmung, Gehvermögen, normale Arbeit, Beziehung zu anderen Menschen sowie Lebensfreude. Alle Fragen werden von den Patienten auf einer Skala von 0 (keine Einschränkung) bis 10 bewertet. Der globale Fatigue-Score ist der Mittelwert aus den einzelnen Komponenten. Die Analyse erfolgte mittels ANCOVA. In der Studie JAKARTA2 wurde die Fatigue zudem als eine Komponente des Lebensqualitätsfragebogens EORTC QLQ-C30 (Ermüdung) erhoben. Die Ergebnisse sind unter dem Endpunkt „Morbidity: Gesundheitszustand“ dargestellt (siehe dort).

Patientenrelevanz:

Die Vergrößerung der Milz ist ein häufiges und beeinträchtigendes Symptom der Myelofibrose, über 80 % der MF-Patienten leiden bereits bei Diagnose an einer Splenomegalie (Griesshammer et al. 2018; Harrison et al. 2017a). Während eine normale Milz je nach Blutvolumen ein Eigenvolumen von ca. 0,2 l besitzt, können MF-Patienten ein über zehnfach größeres Milzvolumen aufweisen (Harrison et al. 2013; Harrison et al. 2017c; Harrison et al. 2020b; Pardanani et al. 2015). Die Splenomegalie beeinträchtigt den Patienten auf vielfältige Weise. Zu den Splenomegalie-assoziierten Symptomen zählen abdominale Beschwerden, vorzeitiges Sättigungs- und Völlegefühl, Gewichtsverlust, Ischämie und schmerzhafte Episoden von Milzinfarkten (Mesa et al. 2006). Durch die Sequestrierung der Blutzellen in der Milz kommt es weiterhin zur Verschlechterung der Anämie, Thrombopenie und Leukopenie sowie der damit verbundenen Symptome, zum Beispiel Fatigue, häufige Infektionen und Blutungen (Mesa et al. 2006; Mughal et al. 2014).

Die mit der Myelofibrose assoziierten Symptome bzw. körperlichen Belastungen umfassen Splenomegalie-bedingte Beschwerden, Fatigue, konstitutionelle Symptome, Knochenschmerzen, Anämie, thromboembolische Komplikationen, Mikrozirkulationsstörungen und Blutungsereignisse (Griesshammer et al. 2018; Harrison et al. 2017a). Subjektiv von den Patienten wahrgenommen werden vor allem Fatigue, Nachtschweiß, Juckreiz, Knochenschmerzen, Fieber sowie unbeabsichtigter Gewichtsverlust (Mesa et al. 2007). Anhand der Symptome nehmen die Patienten die Verschlechterung ihres Gesundheitszustands wahr. Die krankheitsbedingten Symptome beeinträchtigen bereits bei niedriger Intensität die Lebensqualität der Patienten (Mesa et al. 2016; Petruk und Mathias 2020). Die Symptomlast wirkt sich zudem auf die Arbeitsfähigkeit und die Tätigkeiten des täglichen Lebens aus, die laut internationalen Studien in einem erheblichen Anteil der Patienten nicht mehr oder nur noch stark eingeschränkt möglich sind (Harrison et al. 2017a). Dabei ist auch die Fatigue als ein zentrales Symptom bei Myelofibrose zu nennen, das maßgeblich für die verringerte Lebensqualität der Patienten verantwortlich ist (Harrison et al. 2017a; Mesa et al. 2007; Petruk und Mathias 2020).

Es gibt außerdem Hinweise auf eine mögliche Korrelation zwischen der Reduktion der Milzgröße und einer Verlängerung des Gesamtüberlebens bei MF-Patienten (Verstovsek et al. 2012a).

Der G-BA hat im Nutzenbewertungsverfahren zu Ruxolitinib anerkannt, dass „[d]ie klinisch relevante Abnahme des Milzvolumens, verbunden mit einer Verringerung von patientenrelevanten Symptomen, (...) eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung [darstellt]“ (Gemeinsamer Bundesausschuss 2014). Entsprechend hat der G-BA die Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ nach 24 Wochen verbunden mit einer Verbesserung der Symptomatik als Endpunkt zur Darstellung eines patientenrelevanten Zusatznutzens in den Verfahren zu Ruxolitinib anerkannt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013) und bestätigt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2014). Auch im Beratungsgespräch nach § 35a SGB V zu Fedratinib vom 28.08.2019 hat der G-BA anerkannt, dass in der vorliegenden Indikation „eine lang anhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome patientenrelevant“ ist (Gemeinsamer Bundesausschuss 2019). Daher wird der Endpunkt Milz- und Symptomansprechen herangezogen, um den Zusatznutzen von Fedratinib in der Domäne Morbidität darzustellen.

Morbidität: Gesundheitszustand

Operationalisierung und Validität:

In der Studie JAKARTA wurde der Gesundheitszustand mittels der VAS des Lebensqualitätsfragebogens EQ-5D erhoben, in der Studie JAKARTA2 anhand der Symptomskalen des generischen Lebensqualitätsfragebogens EORTC QLQ-C30.

- *EQ-5D-VAS (JAKARTA)*: Auf der EQ-5D-VAS beantwortet der Patient selbst die Frage nach dem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung auf einer 100-mm-Skala (EuroQol Group 1990). Für die EQ-5D-VAS liegt die MCID zwischen 7 und 10 mm (Pickard et al. 2007). Entsprechend wurden Responderanalysen mit einer MCID von 7 und 10 mm zur Darstellung eines statistisch signifikanten Effekts mittels EQ-5D VAS bereits vom G-BA akzeptiert. Die Analyse mit der MCID von 7 mm wird als Hauptanalyse, die Analyse mit der MCID von 10 mm als Sensitivitätsanalyse dargestellt.
- *Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (JAKARTA2)*: Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen zur Symptomatik (Symptomskalen) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskalen). Die Symptomskalen erfassen den Gesundheitszustand anhand der Symptome Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation und Diarrhoe (Aaronson et al. 1993). Für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 wird eine Veränderung des Scores um 10 Punkte als MCID eingeschätzt, wie auch der G-BA im Beratungsgespräch zu Fedratinib vom 28.08.2019 bestätigt hat (Gemeinsamer Bundesausschuss 2019).

Als Hauptanalyse wird jeweils eine zeitadjustierte Auswertung (Time-to-Event-Analyse: Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustandes) vorgelegt.

Patientenrelevanz:

Die Wahrnehmung des Gesundheitszustandes, insbesondere krankheitsbedingter Veränderungen, hat für den Patienten unmittelbare Relevanz. Die Patienten werden nicht nur durch Symptome, sondern auch emotional durch mit der Erkrankung einhergehende Ängste und Sorgen belastet (Harrison et al. 2017a;). Hinzu kommen Einschränkungen in der beruflichen Tätigkeit und in den Aktivitäten des täglichen Lebens (Harrison et al. 2017a). Zu den wichtigsten Symptomen, die den Gesundheitszustand bei MF-Patienten beeinflussen, gehören Fatigue, Schlafstörungen und Schmerzen, die in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 direkt erfasst sind (Harrison et al. 2017a; Mesa et al. 2007).

Sowohl die VAS des Lebensqualitätsfragebogens EQ-5D als auch die Symptomskalen des generischen Patientenfragebogens EORTC QLQ-C30 (Aaronson et al. 1993) werden in onkologischen Nutzenbewertungen regelhaft zur Darstellung des Zusatznutzens in der Domäne Morbidität akzeptiert. Dies hat der G-BA auch im Beratungsgespräch nach § 35a SGB V zu Fedratinib vom 28.08.2019 bestätigt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2019).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Operationalisierung und Validität:

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie JAKARTA2 anhand der Funktionsskalen des generischen Lebensqualitätsfragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen zur Symptomatik (Symptomskalen) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskalen). Die Funktionsskalen erfassen die gesundheitsbezogene Lebensqualität in den Bereichen globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion sowie finanzielle Schwierigkeiten (Aaronson et al. 1993). Als primäre Analyse wird eine zeitadjustierte Auswertung (Time-to-Event-Analyse: Zeit bis zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) vorgelegt.

In der Studie JAKARTA wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht direkt erhoben. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität spiegelt sich in den Morbiditätspunkten wider.

Patientenrelevanz:

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist patientenrelevant, da die Lebensqualität die Auswirkungen der Erkrankung auf das Befinden des Patienten widerspiegelt und ihre Erhaltung ein wichtiges Therapieziel ist. Das etablierte und validierte Instrument EORTC QLQ-C30 erfasst klinisch relevante Änderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Osoba et al. 1998). Die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 werden in der Nutzenbewertung regelhaft zur Darstellung des Zusatznutzens in der Domäne gesundheitsbezogenen Lebensqualität akzeptiert. Eine Veränderung des Scores um 10 Punkte wird dabei als MCID eingeschätzt. Dies hat der G-

BA auch im Beratungsgespräch nach § 35a SGB V zu Fedratinib vom 28.08.2019 bestätigt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2019).

Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse (UE)

Operationalisierung:

Die Nebenwirkungen werden im vorliegenden Nutzendossier anhand der UE und der UE von speziellem Interesse (UESI) dargestellt.

Für die Analyse der Studie JAKARTA wurden Time-to-Event-Analysen für die UE durchgeführt, weil sich die mediane Expositionsdauer zwischen den Behandlungsgruppen erheblich unterscheidet (Fedratinib: 62,1 Wochen, Placebo: 24,0 Wochen). Für die einarmige Studie JAKARTA2 wurden Time-to-Event-Analysen für die UE durchgeführt, weil sich die Beobachtungszeiten zwischen den einzelnen Patienten unterscheiden. Gründe hierfür sind zum einen der hohe Anteil an Patienten, die aufgrund des Studienabbruchs (Clinical Hold, siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1) vorzeitig die Therapie abbrechen (64,9 %), und zum anderen die Möglichkeit einer Dosiserhöhung von 400 mg einmal täglich in 100-mg-Schritten auf bis zu 600 mg. Da diese Dosiserhöhung nicht der Anwendung von Fedratinib gemäß Fachinformation entspricht, wurden die Patienten in Time-to-Event-Analysen zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung zensiert, woraus sich für diese Patienten verkürzte Beobachtungszeiten ergeben.

Alle UE wurden als „Treatment-Emergent Adverse Events“ (TEAE) erfasst, also als 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. Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA, Version 20.1, mit Einteilung in Schweregrade gemäß NCI CTCAE, Version 4.03.

Patientenrelevanz:

Die Bedeutung von UE ist abhängig von ihrer Schwere, der Häufigkeit, ihrer Behandelbarkeit bzw. der Reversibilität ihrer Symptome. Leichte Abweichungen eines Laborparameters stellen dabei nicht unbedingt ein patientenrelevantes Ereignis dar. Schwere und schwerwiegende UE sowie UE, die zum Therapieabbruch führen, sind in jedem Fall von unmittelbarer Patientenrelevanz.

UE sind aus mehreren Gründen patientenrelevant. Zum einen kann ihr Auftreten zu einer Veränderung der initial gewählten Therapie oder ihrem Abbruch führen, womit eine Verminderung der Effektivität einer Behandlung einhergehen kann. Zum anderen können UE die Adhärenz bei der Medikamenteneinnahme vermindern und auf diese Weise mittelbar die Wahrscheinlichkeit eines Behandlungserfolgs reduzieren. UE können zudem in Abhängigkeit von ihrer Schwere und Häufigkeit die Lebensqualität von Patienten sowohl unmittelbar als auch mittelbar beeinträchtigen. Die Lebensqualität kann dabei unmittelbar aufgrund der Symptomatik der UE beeinflusst werden. Auch mittelbare negative Einflüsse auf die Lebensqualität

können durch eine Verminderung der Effektivität der Behandlung und eine Progredienz der Grunderkrankung auftreten.

Statistische Methoden

Für Fedratinib wurden jeweils diejenigen Patienten analysiert, die mit Fedratinib gemäß Fachinformation behandelt wurden (400 mg oral einmal täglich). In der Studie JAKARTA entspricht dies dem Behandlungsarm „Fedratinib 400 mg“, der Behandlungsarm „Fedratinib 500 mg“ ist für die Nutzenbewertung nicht relevant. In der einarmigen Studie JAKARTA2 war eine Dosiserhöhung (Titration) von der Startdosis (400 mg einmal täglich) in 100-mg-Schritten auf bis zu 600 mg möglich. 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 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) für kontinuierliche Endpunkte imputiert.

Analysepopulationen

Für die Endpunkte in den Domänen *Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität* wurde die entsprechende Population nach dem ITT-Prinzip ausgewertet: Die Patienten wurden gemäß der Behandlung ausgewertet, der sie zugeteilt waren.

Für die patientenberichteten Endpunkte war die Analysepopulation jeweils eine Population auf Grundlage der ITT-Population, die zur Auswertung des entsprechenden Instruments geeignet ist:

- Symptomansprechen (modifizierter MFSAF): „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);
- Symptomlast (MPN-SAF): „MPN-SAF HRQoL-evaluable Population“, definiert als alle Patienten der ITT-Population mit einem Wert für mindestens 9 der 18 Items des MPN-SAF zu Baseline
- Fatigue (BFI): „BFI HRQoL-evaluable Population“, definiert als alle Patienten der ITT-Population mit vorliegendem globalen Fatigue-Score zu Baseline
- Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS, nur JAKARTA): „EQ-5D VAS HRQoL-evaluable Population“, definiert als alle Patienten der ITT-Population, für die ein Baseline-Wert vorlag
- Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, nur JAKARTA2): „EORTC QLQ-C30 HRQoL-evaluable Population“, definiert als alle

Patienten, die zu Baseline mindestens 15 der 30 Fragen im EORTC QLQ-C30 beantwortet hatten

Die Analysen für die Endpunkte in den Domänen *Mortalität und Nebenwirkungen* basieren auf der Sicherheitspopulation: Es wurden alle Patienten in die Analyse einbezogen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

Die Ergebnisse werden generell durch geeignete Effektschätzer, das zugehörige zweiseitige 95%-KI und p-Werte dargestellt.

Analyse binärer Endpunkte und Responderanalysen

Dargestellt werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit Ereignis. Für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen in der Studie JAKARTA wurden jeweils die Effektmaße Risikodifferenz (RD), Odds Ratio (OR) und relatives Risiko (RR) mit 95%-KI sowie der p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet. Für die Milzansprechrate basiert der p-Wert wie in der Studie präspezifiziert auf dem Chi-Quadrat-Test.

Patienten mit fehlenden Werten wurden ab diesem Zeitpunkt als Non-Responder gewertet (Non-Responder-Imputation); für die Analyse des Milzansprechens in der Studie JAKARTA2 wurden fehlende Werte zum einen mittels Non-Responder-Imputation ersetzt (konservativer Ansatz), zum anderen wie in der Studie präspezifiziert mittels LOCF, wobei jedoch der Baseline-Wert nicht in den Behandlungszeitraum übertragen wurde.

Analyse metrisch skaliertes Endpunkte

Es wurde jeweils der Kleinste-Quadrate-Mittelwert (LS-Mean) für die Veränderung gegenüber Baseline mit Standardfehler (SD) und 95%-KI ermittelt. Für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen in der Studie JAKARTA wurde die Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (LS-MWD) mit 95%-KI und p-Wert sowie die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) nach Hedges' g mit 95%-KI berechnet. Für Analysen mit mehr als einem Erhebungszeitpunkt nach Baseline wird außerdem der mittlere Zeitverlauf grafisch dargestellt. Zur Illustration der prozentualen Veränderung des Milzvolumens wird zudem ein Waterfall-Plot gezeigt, in dem für jeden einzelnen Patienten zum entsprechenden Erhebungszeitpunkt die Veränderung gegenüber Baseline dargestellt ist, sortiert nach dem Ausmaß der Veränderung.

Die Veränderung über die Zeit gegenüber Baseline wurde für jeden Erhebungszeitpunkt bis zum Ende von Zyklus 6 mittels ANCOVA analysiert, fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert. Für die patientenberichteten Endpunkte mit mehr als einem Erhebungszeitpunkt nach Baseline – Symptomansprechen (modifizierter MFSAF), Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS und Symptomskalen des EORTC QLQ-C30) und Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) – wurde die Veränderung über die Zeit außerdem mit einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) ausgewertet.

Für die Studie JAKARTA wurde die ANCOVA mit der Veränderung vom Baseline-Wert als abhängige Variable und dem Baseline-Wert sowie der Behandlungsgruppe als Kovariaten durchgeführt. In der MMRM-Analyse wurde die Veränderung gegenüber Baseline als abhängige Variable verwendet; das Modell geht von einer unstrukturierten Kovarianz aus, mit dem Score zu Baseline, der Behandlungsgruppe, der Zeit und der Interaktion zwischen Zeit und Behandlung als feste Effekte und dem Achsenabschnitt (Intercept) als zufällige Variable.

Für die Studie JAKARTA2 (einarmig) wurde die ANCOVA mit Adjustierung für die Baseline-Werte durchgeführt. In der MMRM-Analyse wurde die Veränderung gegenüber Baseline als abhängige Variable verwendet; das Modell geht von einer unstrukturierten Kovarianz aus, mit dem Score zu Baseline und dem Zeitpunkt der Visite als feste Effekte und dem Achsenabschnitt (Intercept) als zufällige Variable.

Time-to-Event (TTE)-Analysen

Für patientenberichtete Endpunkte sowie die UE ist die Hauptanalyse jeweils eine zeitadjustierte Auswertung (Time-to-Event-Analyse). In JAKARTA unterscheidet sich die mediane Expositionsdauer zwischen den Behandlungsgruppen erheblich (Fedratinib: 62,1 Wochen, Placebo: 24,0 Wochen), 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. Da diese Dosiserhöhung nicht der Anwendung von Fedratinib gemäß Fachinformation entspricht, wurden die Patienten in Time-to-Event-Analysen zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung zensiert, woraus sich für diese Patienten verkürzte Beobachtungszeiten ergeben.

Die Time-to-Event-Analysen erfolgten nach der Kaplan-Meier-Methode, dargestellt wird die mediane Zeit mit 95%-KI, zudem wird jeweils eine Kaplan-Meier-Kurve gezeigt. Für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie JAKARTA wurden die Hazard-Ratio (HR) sowie der p-Wert ermittelt (für patientenberichtete Endpunkte gemäß Cox-Regressionsmodell mit Behandlungsarm und Baseline-Wert als Kovariaten, für die UE mit dem Log-Rank-Test).

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung²⁶ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet²⁷ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{28, 26} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend. Es liegt sowohl für Teilpopulation 1 als auch für Teilpopulation 2 jeweils nur eine relevante Studie zu Fedratinib vor, sodass Meta-Analysen nicht möglich sind.

²⁶ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

²⁷ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

²⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Teilpopulation 1, Studie JAKARTA

Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt Morbidität: Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustandes um ≥ 10 mm auf der EQ-5D-VAS

Für die EQ-5D-VAS liegt die MCID zwischen 7 und 10 mm (Pickard et al. 2007). Entsprechend wurden Responderanalysen mit einer MCID von 7 und 10 mm zur Darstellung eines statistisch signifikanten Effekts mittels EQ-5D VAS bereits vom G-BA akzeptiert. Die Analyse der Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustandes mit der MCID von 7 mm wird als Hauptanalyse, die Analyse mit der MCID von 10 mm als Sensitivitätsanalyse dargestellt.

Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse (UE)

Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses unter Ausschluss von Progressionstermen

Die Analyse der UE, schwerwiegenden UE, schweren UE und der UE, die zum Therapieabbruch führten, erfolgte auch unter Ausschluss von Termen, die eine Krankheitsprogression anzeigen (MedDRA-PT „Krankheitsprogression“ und „Myelofibrose“). Dies entspricht den Vorgaben der Dossiervorlage.

Teilpopulation 2, Studie JAKARTA2

Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt Morbidität: Milz- und Symptomansprechen

Milzansprechrate: Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline (MRT/CT), Imputation mittels LOCF statt NRI.

In der Hauptanalyse wurden Patienten mit Dosistitration > 400 mg ab diesem Zeitpunkt als Non-Responder gewertet. In der Sensitivitätsanalyse wird für Patienten mit Dosistitration > 400 mg der Wert zum Ende von Zyklus 3 herangezogen, wenn ein solcher Wert verfügbar war (LOCF), andernfalls wurde der betreffende Patient als Non-Responder gewertet.

Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse (UE)

Unerwünschte Ereignisse unter Ausschluss von Progressionstermen

Die Analyse der UE, schwerwiegenden UE, schweren UE und der UE, die zum Therapieabbruch führten, erfolgte auch unter Ausschluss von Termen, die eine Krankheitsprogression anzeigen (MedDRA-PT „Krankheitsprogression“ und „Myelofibrose“). Dies entspricht den Vorgaben der Dossiervorlage.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionsen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten

Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.5).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend. Gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Unterlagen, die im Rahmen eines Dossiers zur Nutzenbewertung einzureichen sind, müssen für ein Orphan Drug in Modul 4 nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 ausgefüllt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020a).

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen²⁹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche³⁰ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)³¹ und Rücker (2012)³² vorgestellt.

²⁹ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

³⁰ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

³¹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

³² Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist³³.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{34, 35, 36}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*

³³ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

³⁴ Song F, Loke YK, Walsh T, Glennon AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

³⁵ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

³⁶ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen ergeben, wurden diese in der systematischen Literaturrecherche separat betrachtet. Im Folgenden werden die Studien des pharmazeutischen Unternehmers für beide Teilpopulationen getrennt dargestellt.

Teilpopulation 1

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation 1)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
JAKARTA (EFC12153, NCT01437787 2011-001897- 25, U1111- 1121-7170)	ja	nein*	abgebrochen	Dez 2011 – Jun 2014	Fedratinib (400 mg), Fedratinib (500 mg), Placebo
* Sponsor dieser Studie war Sanofi. Die Vermarktungsrechte für Fedratinib gingen im November 2016 auf Impact Biomedicines Inc. und im Februar 2018 auf Celgene über.					

Teilpopulation 2

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation 2)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
FREEDOM2 (FEDR-MF-002, NCT03952039, 2018-003411-21, U1111-1223-2962)	nein	ja	laufend	Sept 2019 – voraussichtlich März 2022	Fedratinib (400 mg), Best Available Therapy (BAT)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabellen bilden den Stand der Information am 29.01.2021 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Teilpopulation 1

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation 1)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Keine	

Teilpopulation 2

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation 2)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
FREEDOM2	Studie in Rekrutierung. Es liegen noch keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vor.

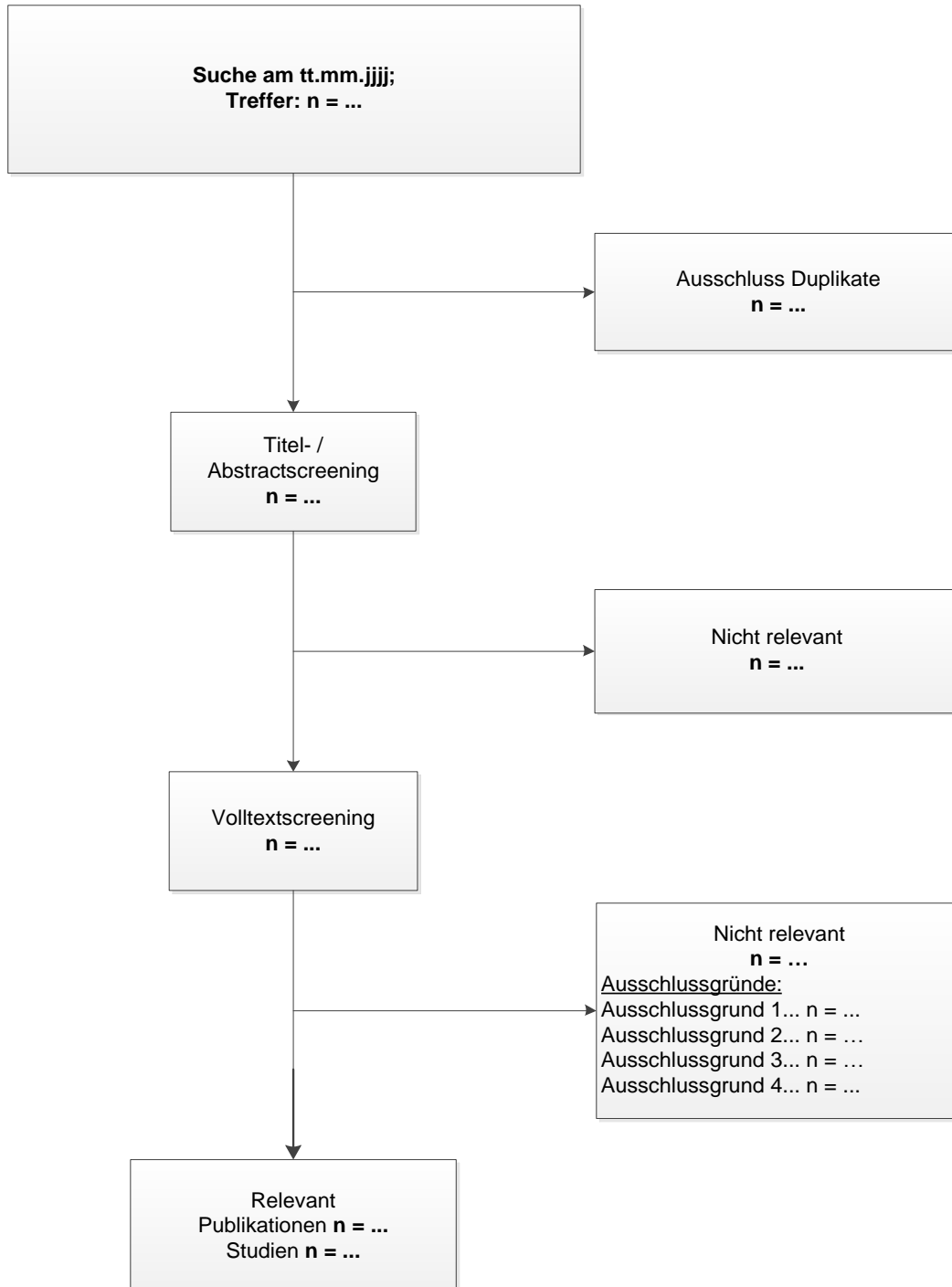
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.



Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen ergeben, wurden diese in der systematischen Literaturrecherche separat betrachtet. Im Folgenden werden die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für beide Teilpopulationen getrennt dargestellt.

Teilpopulation 1

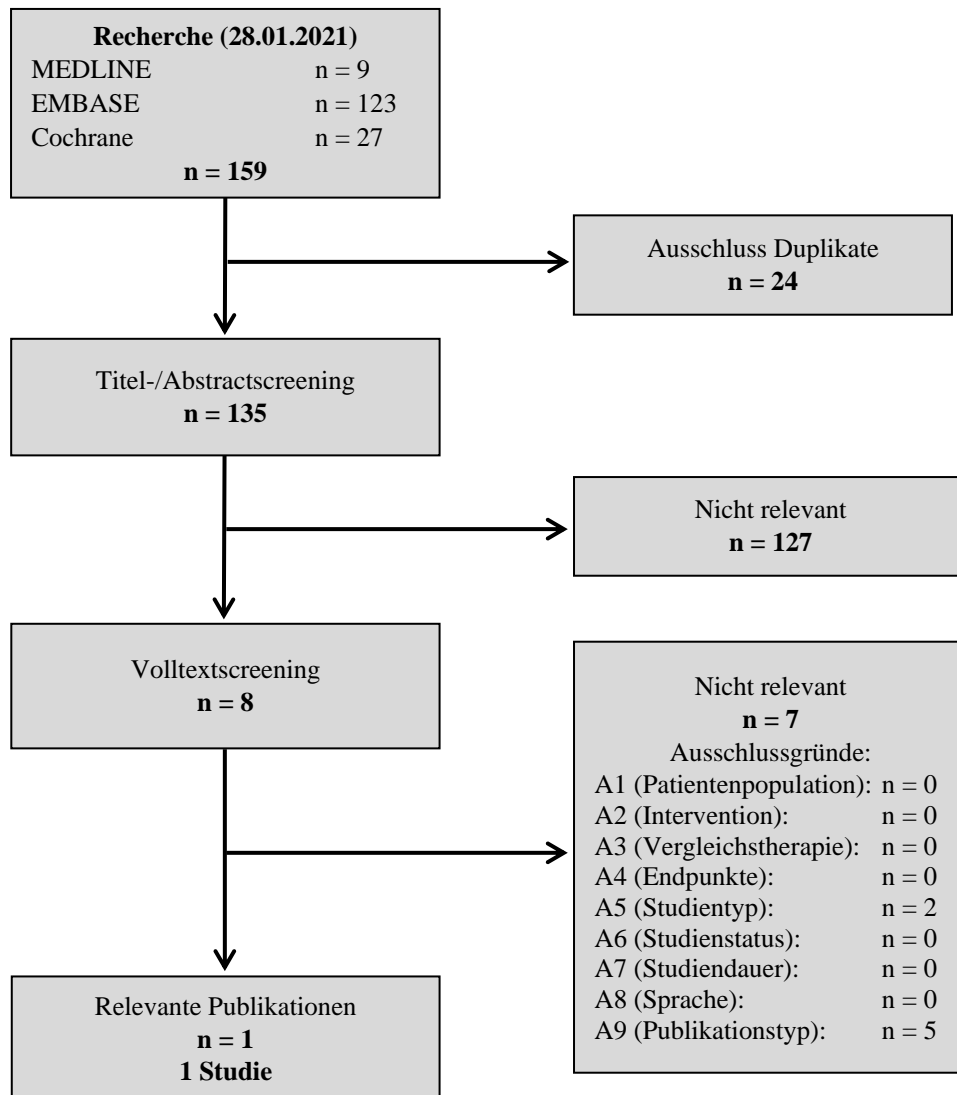


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation 1)

Die bibliografische Literaturrecherche für Teilpopulation 1 wurde zuletzt am 28.01.2021 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane unter Verwendung der in Anhang 4-A1 dargestellten Suchstrategie durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 159 Treffer. Nach Aus-

schluss von Duplikaten wurden die Titel und Abstracts der Publikationen anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-3) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Anschließend wurden acht potentiell relevante Publikationen im Volltext gesichtet und ebenfalls anhand der Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert (siehe Anhang 4-C). In Abbildung 4-1 ist die Auswertung in Form eines Flussdiagramms zusammengefasst. Es konnte die Studie JAKARTA (Pardanani et al. 2015) als für die Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert werden.

Teilpopulation 2

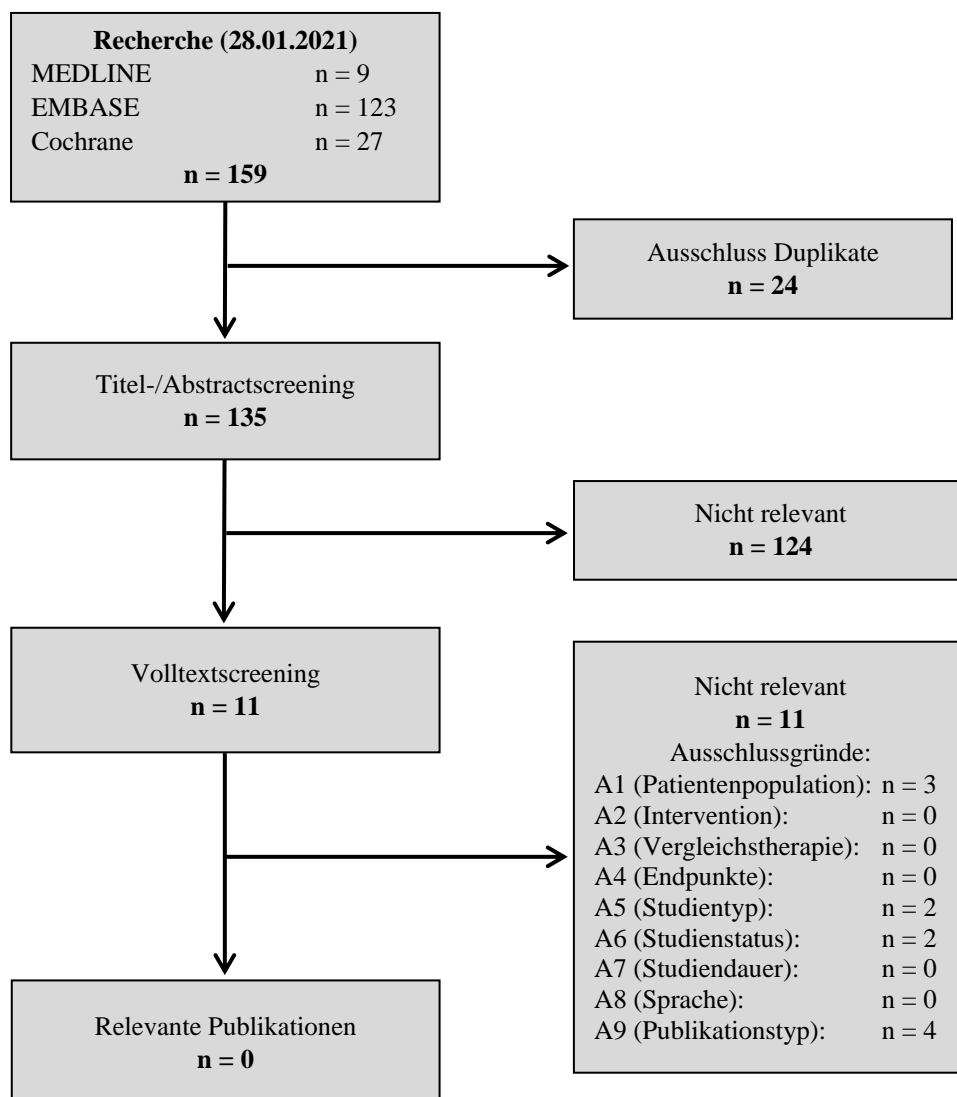


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation 2)

Die bibliographische Literaturrecherche für Teilpopulation 2 wurde zuletzt am 28.01.2021 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane unter Verwendung der in Anhang 4-A1 dargestellten Suchstrategie durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 159 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten wurden die Titel und Abstracts der Publikationen anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-4) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Anschließend wurden elf potentiell relevante Publikationen im Volltext gesichtet und ebenfalls anhand der Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert (siehe Anhang 4-C). In Abbildung 4-2 ist die Auswertung in Form eines Flussdiagramms zusammengefasst. Es konnte keine für die Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert werden. Zu der laufenden Studie FREEDOM2 liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor, sondern lediglich ein Tagungsabstract (Gupta et al. 2020b; Ausschlussgrund A9 gemäß Tabelle 4-4). Daher kann die Studie FREEDOM2 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen ergeben, wurden diese in der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken separat betrachtet. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Suche in Studienregistern nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für beide Teilpopulationen getrennt dargestellt.

Teilpopulation 1

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation 1)

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
JAKARTA	clinicaltrials.gov: NCT01437787 (clinicaltrials.gov 2011) EU-CTR: 2011-001897-25 (EUCTR 2011) WHO-ICTRP: 2011-001897-25 (WHO-ICTRP 2011a)	ja	ja	abgebrochen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Teilpopulation 2

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation 2)

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literatur- recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
FREEDOM2 ^b	clinicaltrials.gov: NCT03952039 (clinicaltrials.gov 2019) EU-CTR: 2018-003411-21 (EUCTR 2019) WHO-ICTRP: 2018-003411-21 (WHO-ICTRP 2019)	ja	nein	laufend ^b
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: Studie in Rekrutierung. Es liegen noch keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vor.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Teilpopulation 1

Die Tabelle 4-9 bildet den Stand der Studienregister am 29.01.2021 ab.

Die Studienregistersuche wurde gemäß der in Anhang 4-B1 dargestellten Suchstrategie in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO ICTRP durchgeführt. Dabei wurden insgesamt 53 Registereinträge identifiziert. Nach der Entfernung von Duplikaten wurden 26 Studien anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-3) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-D aufgeführt.

Dabei konnte die RCT JAKARTA identifiziert werden.

Nach Identifikation der Studie JAKARTA wurde in den Suchportalen „Clinical Data“ der EMA und AMIS nach weiteren Studienunterlagen gesucht. Dabei konnten keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterlagen identifiziert werden.

Teilpopulation 2

Die Tabelle 4-10 bildet den Stand der Studienregister am 29.01.2021 ab.

Die Studienregistersuche wurde gemäß der in Anhang 4-B1 dargestellten Suchstrategie in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO ICTRP durchgeführt. Dabei wurden insgesamt 53 Registereinträge identifiziert. Nach der Entfernung von Duplikaten wurden 26 Studien anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-4) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-D aufgeführt.

Es konnte keine für die Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert werden. Die laufende Studie FREEDOM2 ist zwar in Studienregistern verzeichnet, es liegen jedoch keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor. Daher kann die Studie FREEDOM2 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Da keine relevanten Studien identifiziert wurden, erfolgte keine Suche in den Suchportalen „Clinical Data“ der EMA und AMIS.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG

Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen ergeben, wurden diese separat betrachtet. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Suche auf der Internetseite des G-BA nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für beide Teilpopulationen getrennt dargestellt.

Teilpopulation 1

Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation 1)

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Teilpopulation 2

Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation 2)

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Tabelle 4-11 und Tabelle 4-12 bilden den Stand der Suche auf der Internetseite des G-BA am 29.01.2021 ab.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen ergeben, wurden diese separat betrachtet. Im Folgenden wird der resultierende Studienpool der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für beide Teilpopulationen getrennt dargestellt.

Teilpopulation 1

Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation 1)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebo-kontrolliert, Fedratinib						
JAKARTA	ja	nein*	nein	ja [Celgene Corp. 2018b]	ja [clinicaltrials.gov 2011; EUCTR 2011; WHO-ICTRP 2011a]	ja [Pardanani et al. 2015]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Keine						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>* Sponsor dieser Studie war Sanofi. Die Vermarktungsrechte für Fedratinib gingen im November 2016 auf Impact Biomedicines Inc. und im Februar 2018 auf Celgene über.</p>						

In der systematischen Literaturrecherche und Studienregister-/Studienergebnisdatenbanksuche konnte die Zulassungsstudie JAKARTA als für die Nutzenbewertung relevante RCT zu Fedratinib identifiziert werden.

Teilpopulation 2

Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation 2)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Fedratinib						
Keine						
zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Keine						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

In der systematischen Literaturrecherche und Studienregister-/Studienergebnisdatenbanksuche konnte keine relevante RCT zu Fedratinib für die Nutzenbewertung identifiziert werden.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patienten- relevante sekundäre Endpunkte
JAKARTA	RCT, multizentrisch, doppelblind, Placebo- kontrolliert, Phase III	Patienten mit Intermediärrisiko-2 oder Hochrisiko PMF, Post-ET-MF oder Post-PV-MF mit Splenomegalie	Fedratinib 400 mg/Tag (n = 96) Fedratinib 500 mg/Tag* (n = 97) Placebo (n = 96)	<u>Screening-Zeitraum</u> : bis zu 28 Tage <u>Behandlungszeitraum</u> : 6 Zyklen zu je 28 Tagen (24 Wochen) <u>Follow-up-Visite</u> : 30 Tage nach der letzten Verabreichung Das klinische Entwicklungsprogramm von Fedratinib wurde am 18.11.2013 abgebrochen (Clinical Hold). Alle Patienten beendeten die Fedratinib- Behandlung. Alle Patienten der Studie erhielten die Möglichkeit einer Thiamin- Supplementierung für mindestens 90 Tage und wurden bezüglich der Sicherheit für 90 ± 3 Tage nach Beginn der Thiamin- Supplementierung nachbeobachtet. Datenschnitt für den Studienbericht: 01.05.2013	<u>Westeuropa</u> (Deutschland, Österreich, Belgien, Frankreich, Irland, Italien, Portugal, Spanien, Schweden, Vereinigtes Königreich), <u>Osteuropa</u> (Ungarn, Litauen, Polen, Rumänien, Russland), <u>Nordamerika</u> (USA, Mexiko, Kanada), <u>Südamerika</u> (Brasilien), <u>Asien</u> (Republik Korea, Singapur, Taiwan), <u>andere Länder</u> (Australien, Israel, Südafrika). 12/2011 – 06/2014	Primärer Endpunkt: Milzansprechrates ^a Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Symptom- ansprechrates^b • Gesamt- überleben (OS) • Progressions- freies Überleben (PFS) • Dauerhaftig- keit des Milz- ansprechens • Sicherheit
* Gruppe für die Nutzenbewertung nicht relevant						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patienten-relevante sekundäre Endpunkte
<p>a: Die Milzansprechrade war definiert als der Anteil der Patienten mit Verringerung des Milzvolumens um mindestens 35 % am Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline; gemessen mittels MRT/CT und bestätigt durch einen weiteren Scan vier Wochen nach dem Ende von Zyklus 6.</p> <p>b: Verbesserung des Gesamtsymptomscores (TSS) um ≥ 50 % zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline, ermittelt anhand des modifizierten MFSAF</p> <p>CT: Computertomographie; ET: Essentielle Thrombozythämie; MF: Myelofibrose; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MRT: Magnetresonanztomographie; PMF: Primäre Myelofibrose; PV: Polycythaemia Vera; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TSS: Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score); USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p> <p>Quelle: Klinischer Studienbericht JAKARTA (Celgene Corp. 2018b)</p>						

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Fedratinib 400 mg	Fedratinib 500 mg *	Placebo	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
JAKARTA	<p>Orale Einnahme von 400 mg einmal täglich ab dem Tag der Randomisierung (Tag 1 des ersten Zyklus) für mindestens sechs direkt aufeinanderfolgende 28-tägige Behandlungszyklen auf ambulanter Basis.</p> <p>Fedratinib wurde auf leeren Magen (eine Stunde vor oder zwei Stunden nach dem Essen) jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit eingenommen.</p> <p>Die Patienten setzten ihre Behandlung nach dem sechsten Zyklus so lange fort, wie sie davon profitierten und keinen Krankheitsprogress^a erfuhren oder eine unzumutbare Toxizität das Absetzen von Fedratinib erforderte.</p>	<p>Orale Einnahme von 500 mg einmal täglich ab dem Tag der Randomisierung (Tag 1 des ersten Zyklus) für mindestens sechs direkt aufeinanderfolgende 28-tägige Behandlungszyklen auf ambulanter Basis.</p> <p>Fedratinib wurde auf leeren Magen (eine Stunde vor oder zwei Stunden nach dem Essen) jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit eingenommen.</p> <p>Die Patienten setzten ihre Behandlung nach dem sechsten Zyklus so lange fort, wie sie davon profitierten und keinen Krankheitsprogress^a erfuhren oder eine unzumutbare Toxizität das Absetzen von Fedratinib erforderte.</p>	<p>Orale Einnahme einmal täglich ab dem Tag der Randomisierung (Tag 1 des ersten Zyklus) für sechs direkt aufeinanderfolgende 28-tägige Behandlungszyklen auf ambulanter Basis.</p> <p>Das Placebo wurde auf leeren Magen (eine Stunde vor oder zwei Stunden nach dem Essen) jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit eingenommen.</p> <p>Die Patienten erhielten das Placebo für maximal sechs Zyklen. Ein Crossover zu Fedratinib (entweder 400 mg/Tag oder 500 mg/Tag Fedratinib, Re-randomisierung im Verhältnis 1:1) war möglich nach Ende von Zyklus 6 oder bei Krankheitsprogress^a vor dem Ende von Zyklus 6</p>	<p>Alle Patienten erhielten nach Abbruch der Studie und der Fedratinib-Behandlung die Möglichkeit einer Thiamin-Supplementierung für mindestens 90 Tage (mind. 100 mg täglich oral).</p>
* Gruppe für die Nutzenbewertung nicht relevant				
a: Vergrößerung des Milzvolumens um $\geq 25\%$ gegenüber Baseline, leukämische Transformation ($\geq 20\%$ Knochenmarksblasten oder Granulozyten-Sarkom) oder Anstieg des Blastenanteils im peripheren Blut auf $\geq 20\%$ für mindestens eine Woche				
Quelle: Klinischer Studienbericht JAKARTA (Celgene Corp. 2018b)				

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen (für die Nutzenbewertung relevante Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Fedratinib 400 mg^a	Placebo^a
N	96	96
Alter, Jahre		
Mittelwert (SD)	62,9 (9,6)	64,9 (9,5)
Median	63,0	66,0
Minimum; Maximum	39; 86	27, 85
Altersgruppe, n (%)		
≤ 65 Jahre	61 (63,5)	44 (45,8)
> 65 Jahre	35 (36,5)	52 (54,2)
≤ 75 Jahre	86 (89,6)	90 (93,8)
> 75 Jahre	10 (10,4)	6 (6,3)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	54 (56,3)	55 (57,3)
Weiblich	42 (43,8)	41 (42,7)
Ethnie, n (%)		
Weiß	86 (89,6)	90 (93,8)
Asiatisch	8 (8,3)	5 (5,2)
Schwarz	1 (1,0)	1 (1,0)
Andere	1 (1,0)	0
Körpergewicht, kg		
n	94	91
Mittelwert (SD)	69,4 (12,1)	68,6 (14,5)
Median	69,0	66,3
Minimum; Maximum	45,0; 102,5	45,2, 115,1
Körpergröße, cm		
n	93	94
Mittelwert (SD)	169,3 (9,3)	167,7 (9,7)
Median	169,0	167,3
Minimum; Maximum	150,0; 192,0	144,8, 188,0
Region, n (%)		
Westeuropa	36 (37,5)	50 (52,1)
Osteuropa	26 (27,1)	22 (22,9)
Nordamerika	14 (14,6)	9 (9,4)
Asien	8 (8,3)	3 (3,1)
Südamerika	0	3 (3,1)
Andere Länder	12 (12,5)	9 (9,4)
Myelofibrose-Klassifikation^b, n (%)		
PMF	62 (64,6)	58 (60,4)
Post-PV-MF	24 (25,0)	27 (28,1)
Post-ET-MF	10 (10,4)	11 (11,5)

	Fedratinib 400 mg^a	Placebo^a
Zeit seit Myelofibrose-Diagnose, Monate		
Mittelwert (SD)	68,5 (73,6)	54,2 (69,1)
Median	43,0	28,3
Minimum; Maximum	0,8; 310,6	0,2; 412,5
Risikostatus^e, n (%)		
Intermediärrisiko-2	57 (59,4)	46 (47,9)
Hochrisiko	39 (40,6)	50 (52,1)
JAK2-Mutationsprofil, n (%)		
Wildtyp	30 (31,3)	32 (33,3)
Mutiert	62 (64,6)	59 (61,5)
Fehlend	4 (4,2)	5 (5,2)
Fibrosegrad^d, n (%)		
0	1 (1,0)	3 (3,1)
1	7 (7,3)	2 (2,1)
2	36 (37,5)	40 (41,7)
3	49 (51,0)	47 (49,0)
Fehlend	3 (3,1)	4 (4,2)
Konstitutionelle Symptome^e, n (%)		
Ja	73 (76,0)	70 (72,9)
Nein	23 (24,0)	26 (27,1)
ECOG-PS, n (%)		
0	41 (42,7)	31 (32,3)
1	47 (49,0)	56 (58,3)
2	8 (8,3)	8 (8,3)
Fehlend	0	1 (1,0)
Gesamtsymptomscore (TSS)^f		
n	91	85
Mittelwert (SD)	17,6 (13,5)	14,7 (12,0)
Median	15,3	12,4
Minimum; Maximum	0; 57,0	0; 52,7
Milzvolumen (MRT/CT) zu Baseline, ml		
n	94	91
Mittelwert (SD)	2754,7 (1353,3)	2927,7 (1483,8)
Median	2652,0	2660,0
Minimum; Maximum	316; 6430	662; 7911
Milzgröße^g zu Baseline, cm		
n	96	95
Mittelwert (SD)	16,1 (7,5)	16,4 (7,0)
Median	16,0	17,0
Minimum; Maximum	5; 40	5; 40

	Fedratinib 400 mg^a	Placebo^a
Milzgröße^g > 10 cm, n (%)		
Ja	68 (70,8)	71 (74,0)
Nein	28 (29,2)	25 (26,0)
Erythrozyten-Transfusions-abhängigkeit^h, n (%)		
Ja	8 (8,3)	6 (6,3)
Nein	88 (91,7)	90 (93,8)
Hämoglobin, g/dl		
n	96	95
Mittelwert (SD)	10,9 (2,2)	10,3 (2,4)
Median	10,7	10,1
Minimum; Maximum	4,8; 16,8	4,5; 17,1
Hämoglobin ≤ 10 g/dl, n (%)		
n	96	95
Ja	33 (34,4)	47 (49,5)
Nein	63 (65,6)	48 (50,5)
Thrombozytenzahl, × 10⁹/l		
n	96	95
Mittelwert (SD)	286,2 (227,1)	260,7 (204,9)
Median	220,5	187,0
Minimum; Maximum	31,0; 1155,0	51,6; 1075,0
Thrombozytenzahl, n (%)		
n	96	95
< 50 × 10 ⁹ /l	1 (1,0)	0
50 – 100 × 10 ⁹ /l	13 (13,5)	18 (18,9)
≥ 100 × 10 ⁹ /l	82 (85,4)	77 (81,1)
Leukozytenzahl, × 10⁹/l		
n	96	95
Mittelwert (SD)	19,2 (19,7)	21,4 (22,9)
Median	12,2	13,7
Minimum; Maximum	1,6; 112,5	1,7; 159,7
Leukozytenzahl ≥ 25 × 10⁹/l, n (%)		
n	96	95
Ja	23 (24,0)	30 (31,6)
Nein	73 (76,0)	65 (68,4)
Absolute Neutrophilenzahl (ANC), × 10⁹/l		
n	95	93
Mittelwert (SD)	32,9 (194,6)	13,4 (14,9)
Median	8,6	7,9
Minimum; Maximum	0,7; 1904,0	0,9; 102,7

	Fedratinib 400 mg^a	Placebo^a
Lymphozytenzahl, × 10⁹/l		
n	95	91
Mittelwert (SD)	2,1 (2,1)	2,1 (2,2)
Median	1,4	1,6
Minimum; Maximum	0,2; 13,5	0,2; 15,0
Blasten im peripheren Blut ≥ 1 %, n (%)		
n	94	93
Ja	52 (55,3)	50 (53,8)
Nein	42 (44,7)	43 (46,2)
LDH zu Baseline, IU/l		
n	95	94
Mittelwert (SD)	1092,2 (892,7)	964,1 (699,1)
Median	763,0	732,5
Minimum; Maximum	238; 4597	264; 4403
LDH zu Baseline > 5× ULN, n/N (%)	18/95 (18,9)	13/93 (14,0)
Vorbehandlung mit Hydroxyurea, n (%)		
Ja	69 (71,9)	54 (56,3)
Nein	27 (28,1)	42 (43,8)
<p>a: oral einmal täglich</p> <p>b: Klassifikation gemäß WHO-Kriterien und IWG-MRT-Kriterien</p> <p>c. gemäß modifizierten IWG-MRT-Kriterien (Cervantes et al. 2009)</p> <p>d: gemäß europäischem Konsensus zur Einteilung der Knochenmarksfibrose (Thiele et al. 2005)</p> <p>e: Definition: > 10 % Gewichtsverlust über ein Jahr vor Screening und/oder Nachtschweiß für > 1 Monat oder Fieber unbekanntem Ursprungs > 37,5 °C für > 1 Monat</p> <p>f: Ermittelt mit dem modifizierten MFSAF; Mittelwert der täglichen Gesamtscores über eine Woche (mindestens fünf der sieben Erhebungen) aus folgenden sechs Items: Nachtschweiß, Juckreiz, Abdominale Beschwerden, Völlegefühl, Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite, Muskel-/ Knochenschmerzen.</p> <p>g: ermittelt über Palpation</p> <p>h: Transfusionsabhängigkeit wurde definiert als mindestens zwei Einheiten Erythrozyten-Transfusionen pro Monat über drei Monate (Gale et al. 2011)</p> <p>ANC: Absolute Neutrophilenzahl; CT: Computertomografie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ET: Essentielle Thrombozythämie; IWG-MRT: International Working Group Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment; IU: internationale Einheiten (International Units); JAK: Janus-assoziierte Kinase; LDH: Laktatdehydrogenase; MF: Myelofibrose; MFSAF, Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MRT: Magnetresonanztomografie; PMF: Primärer Myelofibrose; PV: Polycythaemia Vera; SD, Standardabweichung (Standard deviation); TSS, Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score); ULN: oberer Normwert (Upper Limit of Normal); WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)</p> <p>Quelle: Klinischer Studienbericht JAKARTA (Celgene Corp. 2018b)</p>		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab

(d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Die Studie 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.

Studiendesign, Randomisierung, Durchführung

Die Studie JAKARTA wurde in 94 Zentren in 24 Ländern weltweit durchgeführt. In die Studie konnten erwachsene Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF nach WHO-/IWG-MRT-Kriterien von 2008 (Vardiman et al. 2009) eingeschlossen werden. Die Erkrankung musste als Intermediärrisiko-2- oder Hochrisiko-Erkrankung nach modifizierten IWG-MRT-Kriterien (Cervantes et al. 2009) klassifiziert sein. Der ECOG-PS durfte höchstens 2 betragen. Die Patienten mussten eine tastbare Splenomegalie mit einer Milzgröße von mindestens 5 cm aufweisen (ertastbar unter dem Rippenbogen) und durften zuvor nicht mit einem JAK2-Inhibitor behandelt worden sein. Die Thrombozytenzahl musste mindestens $50 \times 10^9/l$ betragen.

Es wurden 351 Patienten gescreent und 289 Patienten randomisiert. Im Anschluss an einen 28-tägigen Screening-Zeitraum wurden die für die Studie geeigneten Patienten mittels eines interaktiven Sprachdialogsystems (Interactive Voice Response System, IVRS) im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und einer von drei Behandlungsgruppen zugeordnet (Fedratinib 400 mg: n = 96, Fedratinib 500 mg: n = 97; Placebo: n = 96). Für die Nutzenbewertung ist die Gruppe mit 500 mg Fedratinib nicht relevant, da nur die Behandlung mit 400 mg (oral einmal täglich) der Intervention gemäß Fachinformation entspricht (Celgene Europe B.V. 2021).

Die Patienten wurden für sechs Behandlungszyklen à 28 Tage (24 Wochen) entsprechend der randomisierten Gruppenzuteilung entweder mit 400 mg Fedratinib, 500 mg Fedratinib oder Placebo behandelt (jeweils oral einmal täglich). Nach sechs Zyklen oder bei Krankheitsprogress³⁷ war ein Crossover von Placebo zu Fedratinib möglich, wobei die Patienten über eine Rerandomisierung im Verhältnis 1:1 einer der beiden Fedratinib-Behandlungsgruppen zugeordnet wurden (400 mg oder 500 mg). Die geplante maximale Behandlungsdauer mit Placebo betrug 24 Wochen. Die Behandlung mit Fedratinib konnte so lange fortgesetzt werden, wie die Patienten von dieser Behandlung profitierten (vollständiges oder partielles Ansprechen, klinische Verbesserung, stabile Erkrankung), keinen Progress und kein Rezidiv nach modifizierten MWG-MRT-Kriterien (Tefferi et al. 2006) erlitten und keine unzumutbare Toxizität auftrat. Zehn Patienten der Kontrollgruppe hatten vor Zyklus 6 ein Crossover. Nach

³⁷ Die Kriterien für einen Krankheitsprogress waren eine Vergrößerung des Milzvolumens um $\geq 25\%$ gemessen mittels MRI/CT gegenüber Baseline, leukämische Transformation ($\geq 20\%$ Knochenmarksblasten oder Granulozyten-Sarkom) oder ein Anstieg des Blastenanteils im peripheren Blut auf $\geq 20\%$ für mindestens eine Woche.

dem Ende von Zyklus 6 wurden die 71 zu diesem Zeitpunkt noch in der Studie befindlichen Patienten der Kontrollgruppe rerandomisiert zu Fedratinib 400 mg bzw. 500 mg.

Die patientenberichteten Endpunkte sowie die unerwünschten Ereignisse werden anhand von zeitadjustierten Analysen (Time-to-Event-Analysen) ausgewertet und dargestellt.

Clinical Hold

Am 15. November 2013 verhängte die FDA ein Moratorium („Clinical Hold“), 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), Doppelsehen (Diplopie) und Verwirrtheit äußert und auf einen Mangel an Thiamin (Vitamin B1) zurückzuführen ist (Harrison et al. 2017b). In der Studie JAKARTA wurden vier Verdachtsfälle für Wernicke-Enzephalopathie verzeichnet, alle im 500-mg-Fedratinib-Arm (Celgene Corp. 2018b). Der damalige Sponsor Sanofi beendete 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.

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 (Celgene Corp. 2018b). 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; Celgene Corp. 2018b; Mullally et al. 2020). Nach Bereitstellung zusätzlicher Sicherheits-Analysen wurde der Clinical Hold am 18. August 2017 von der FDA aufgehoben. Celgene erwarb den zwischenzeitlichen Rechteinhaber Impact Biomedicines im Februar 2018, führte die Analysen der Studie JAKARTA erneut durch und erstellte einen CSR, der als Grundlage für die vorliegende Nutzenbewertung dient (Celgene Corp. 2018b).

Der Datenschnitt der Studie JAKARTA für den Studienbericht war der 1. Mai 2013. Die mediane Exposition gegenüber der Studienmedikation betrug im Fedratinib-Arm (400 mg) 62,1 Wochen, im Placebo-Arm 24,0 Wochen.

Studienpopulation

Die Studienpopulation umfasste in den für die Nutzenbewertung relevanten Armen Fedratinib (400 mg) und Placebo jeweils 96 Patienten. Das mediane Alter betrug im Fedratinib-Arm 63 Jahre und lag im Placebo-Arm mit 66 Jahren leicht höher. Die Patienten waren in beiden Studienarmen mehrheitlich männlich (56,3 % bzw. 57,3 %). In beiden Armen zeigten jeweils etwa drei Viertel der Patienten konstitutionelle Symptome (Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Fieber). Der ECOG-PS war in beiden Studienarmen zumeist 0 oder 1, wobei im Fedratinib-Arm ein höherer Anteil der Patienten ECOG-PS 0 aufwies als im Placebo-Arm (42,7 %

gegenüber 32,3 %). Das mediane Milzvolumen der Patienten zu Baseline betrug 2.652 ml (Fedratinib) bzw. 2.660 ml (Placebo). Weitere Baseline-Charakteristika sind in Tabelle 4-17 dargestellt. Die Baseline-Charakteristika sind relativ gut zwischen den Behandlungsarmen balanciert, mit leichten Imbalancen bezüglich Risikostatus und medianer Thrombozytenzahl. Die Studienpopulation von JAKARTA bildet das Krankheitsbild der Myelofibrose adäquat ab.

Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie JAKARTA war die Milzansprechrage, definiert als der Anteil der Patienten mit Verringerung des Milzvolumens um mindestens 35 % am Ende von Zyklus 6 (24 Wochen) gegenüber Baseline; gemessen mittels MRT/CT, ausgewertet durch ein zentrales Bildgebungslabor und bestätigt durch einen weiteren Scan vier Wochen später.

Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren die Symptomansprechrage (Verbesserung des Gesamtsymptomscores (TSS) um mindestens 50 % zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline, ermittelt anhand des modifizierten Fragebogens MFSAF), die Dauerhaftigkeit des Milzansprechens, das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS). Außerdem wurde die Sicherheit untersucht. Ausführlichere Angaben zu den Studienendpunkten sind in Anhang 4-E dargestellt. Aufgrund des Clinical Holds liegen für die Endpunkte OS und PFS keine bewertbaren Daten vor.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie JAKARTA sind aufgrund der Studienpopulation und der Intervention auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die Charakteristika der Studienpopulation entsprechen den Charakteristika der MF-Patienten, die im deutschen Praxisalltag gemäß Fachinformation mit Fedratinib behandelt werden. Die Studienpopulation umfasste erwachsene Patienten mit einem medianen Alter von ca. 65 Jahren, dies entspricht dem medianen Alter der MF-Patienten im Versorgungsalltag (siehe auch Modul 3). Die Studie wurde vorrangig in europäischen Studienzentren durchgeführt. Die wesentlichen demographischen Kriterien des deutschen Versorgungskontextes wurden erfüllt. So gehörte die überwiegende Mehrheit der Patienten der Ethnie der Kaukasier an. Die Intervention mit Fedratinib erfolgte gemäß Fachinformation und entspricht somit der Anwendung von Fedratinib in Deutschland (Celgene Europe B.V. 2021).

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist damit gegeben.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
JAKARTA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie JAKARTA ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, dreiarmige Phase-III-Studie; für die Nutzenbewertung sind nur die Behandlungsgruppen „Fedratinib 400 mg“ und „Placebo“ relevant. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1 mittels IVRS. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die verdeckte Gruppenzuteilung waren damit gewährleistet. Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren über die gesamte Studiendauer verblindet; die Verblindung durfte nur im Notfall aufgehoben werden. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt. Es wurden alle in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet. Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotential der Studie JAKARTA wird daher als niedrig bewertet.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität		Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Neben- wirkungen
		Milz- und Symptom- ansprechen	Gesundheits- zustand		
JAKARTA	ja	ja	ja	nein	ja

4.3.1.3.1 Endpunkt Mortalität – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben,

auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese

alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
JAKARTA	<p>Die Mortalität wird anhand der bis zum Ende von Zyklus 6 aufgetretenen Todesfälle dargestellt. Die Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse als UE mit Todesfolge erfasst. Zur Erhebung der UE siehe Tabelle 4-36.</p> <p><u>Darstellung:</u> Dargestellt wird für jede Behandlungsgruppe die Anzahl der Patienten mit Ereignis und der Anteil dieser Patienten an der Gesamtpopulation mit 95%-KI sowie für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen die Odds-Ratio mit 95%-KI, das relative Risiko (RR) mit 95%-KI und die Risikodifferenz (RD) mit 95%-KI sowie der p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, also aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.</p>
ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte Ereignisse	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
JAKARTA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in der Studie JAKARTA als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. In die Analyse wurden alle Patienten der Sicherheitspopulation eingeschlossen, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-22: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Todesfälle bis Zyklus 6 aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Fedratinib 400 mg		Placebo		Fedratinib 400 mg vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95-%-KI]	RR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert
Todesfälle							
96	7 (7,3)	95	12 (12,6)	0,54 [0,20; 1,45]	0,58 [0,24; 1,40]	-0,05 [-0,14; 0,03]	0,2188
KI = Konfidenzintervall; OR = Odds-Ratio; RD = Risikodifferenz; RR = relatives Risiko. Quelle: Celgene 2021d							

In der Studie JAKARTA verstarben unter Fedratinib sieben Patienten (7,3 %) und unter Placebo zwölf Patienten (12,6 %). Das RR beträgt 0,58 (95-%-KI: [0,24; 1,40]). Damit zeigt sich ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Vorteil zugunsten von Fedratinib ($p = 0,2188$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Mit JAKARTA liegt nur eine relevante Studie vor, sodass Meta-Analysen nicht möglich sind.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie JAKARTA sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1)

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Endpunkt Morbidität: Milz- und Symptomansprechen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Milz- und Symptomansprechen

Studie	Operationalisierung
JAKARTA	<p>Das Milz- und Symptomansprechen wird anhand der folgenden Hauptanalysen abgebildet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Milzansprechen: Milzansprechrage, Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ gegenüber Baseline (MRT/CT) • Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF) <p>Zudem werden ergänzende Analysen gezeigt.</p> <p>1. Milzansprechen (MRT/CT)</p> <p><u>Hauptanalyse: Milzansprechrage, Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ gegenüber Baseline (MRT/CT)</u></p> <p>Die Milzansprechrage ist definiert als Anteil der Patienten mit Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ gegenüber Baseline, gemessen mittels MRT/CT. Die Ergebnisse wurden in verblindeter Weise durch ein unabhängiges Bewertungskomitee (IRC) begutachtet.</p> <p>Ausgewertet wird das Milzansprechen zu folgenden Zeitpunkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Milzansprechen zum Ende von Zyklus 6 (Woche 24) • Milzansprechen zum Ende von Zyklus 3 (Woche 12, ergänzend) • Milzansprechen zum Ende von Zyklus 6 (Woche 24) mit Bestätigung vier Wochen später (ergänzend) <p><u>Darstellung:</u> Dargestellt wird für jede Behandlungsgruppe die Anzahl der Patienten mit Ereignis und der Anteil dieser Patienten an der Gesamtpopulation mit 95%-KI sowie für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen die Odds-Ratio (OR) mit 95%-KI, das relative Risiko (RR) mit 95%-KI und die Risikodifferenz (RD) mit 95%-KI sowie der p-Wert des Chi-Quadrat-Tests.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.</p> <p><u>Zensierung/Imputation:</u> Patienten mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet (Non-Responder-Imputation, NRI)</p> <p><u>Ergänzende Analyse: Milzansprechen (MRT/CT), Prozentuale Veränderung des Milzvolumens</u></p> <p><u>Darstellung:</u> Der mittlere Zeitverlauf wird grafisch dargestellt, außerdem wird ein Waterfall-Plot mit der prozentualen Veränderung des Milzvolumens für jeden einzelnen Patienten zu jedem Erhebungszeitpunkt gegenüber Baseline gezeigt, sortiert nach dem Ausmaß der Veränderung. Für jede Behandlungsgruppe wird das mittlere Milzvolumen zu Studienbeginn mit Standardabweichung sowie die mittlere prozentuale Veränderung gegenüber Baseline als Kleinste-Quadrate-Mittelwert (LS-Mean) mit Standardfehler dargestellt, für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen wird die Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (LS-MWD) mit 95%-KI und p-Wert sowie die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) nach Hedges' g mit 95%-KI dargestellt. Die Analyse erfolgte für jeden Zeitpunkt mittels ANCOVA, im Zeitverlauf mittels MMRM.</p> <p><u>Zensierung/Imputation:</u> Fehlende Werte zum Ende von Zyklus 6 wurden mittels LOCF imputiert, wenn Daten zum Ende von Zyklus 3 vorlagen. Fehlende Werte zum Ende von Zyklus 3 wurden nicht imputiert.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p style="text-align: center;">2. Symptomansprechen (modifizierter MFSAF)</p> <p><u>Hauptanalyse: Symptomansprechen (modifizierter MFSAF), Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline</u></p> <p>Der modifizierte MFSAF ist ein valides Messinstrument zur Erfassung der folgenden sechs charakteristischen Symptome der Myelofibrose: Nachtschweiß, Juckreiz, abdominale Beschwerden, Völlegefühl, Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite sowie Knochen- / Muskelschmerzen. Die Patienten geben jeweils auf einer Skala von 0 (keine Symptome) bis 10 an, wie stark die stärkste Symptomlast in den letzten 24 Stunden war. Aus den Bewertungen der einzelnen Symptome an jedem Tag wird ein Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score, TSS) für eine Woche errechnet (Durchschnitt). Der Gesamtsymptomscore liegt zwischen 0 (keine Symptome) und 60 (schlimstmögliche Symptome). Das Symptomansprechen ist definiert als Reduktion (Verbesserung) des Wertes um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline.</p> <p>Die Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline wurde für den TSS und jede Einzelkomponente des modifizierten MFSAF mit der Kaplan-Meier-Methode bestimmt.</p> <p><u>Darstellung:</u> Dargestellt wird für den TSS und jede Einzelkomponente des MFSAF für jede Behandlungsgruppe die Anzahl der Patienten, Anzahl und Anteil der Patienten mit Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline, Anzahl und Anteil der Patienten mit Zensierung sowie die mediane Zeit bis zum Ansprechen (Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline) in Wochen mit 95%-KI. Für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen wird der p-Wert sowie die Hazard-Ratio (HR) gemäß Cox-Regressionsmodell mit Behandlungsarm und Baseline-Wert als Kovariaten dargestellt.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> 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><u>Zensierung/Imputation:</u> 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><u>Ergänzende Analyse: Symptome (modifizierter MFSAF), Veränderung gegenüber Baseline</u></p> <p><u>Darstellung:</u> Die Veränderung des TSS und der einzelnen Komponenten des modifizierten MFSAF über die Zeit wird grafisch gezeigt. Folgende Analysen werden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kovarianzanalyse (ANCOVA) zu jedem Erhebungszeitpunkt gegenüber Baseline mit der Veränderung vom Baseline-Wert als abhängige Variable und Baseline-Wert sowie Behandlungsgruppe als Kovariaten. • Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM) für die Veränderung über die Zeit bis zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline. Hierfür wurde ein Modell mit gemischten Effekten mit Veränderung gegenüber Baseline als abhängiger Variable verwendet. Das Modell geht von einer unstrukturierten Kovarianz aus, mit dem Score zu Baseline, der Behandlungsgruppe, der Zeit und der Interaktion zwischen Zeit und Behandlung als feste Effekte und dem Achsenabschnitt (Intercept) als zufällige Variable. <p>Dargestellt wird die Zahl der Patienten, für die ANCOVA jeweils auch die Zahl der Patienten mit imputierten Werten, der Mittelwert mit Standardabweichung zu Baseline sowie Veränderung gegenüber Baseline (LS-Mean mit Standardfehler und 95%-KI); für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen die Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (LS-MWD) mit 95%-KI und p-Wert sowie die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) nach Hedges' g mit 95%-KI.</p> <p><u>Zensierung/Imputation:</u> Imputation fehlender Werte mittels LOCF, wobei der Baseline-Wert nicht in den Behandlungszeitraum übertragen wurde.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p style="text-align: center;">3. Weitere ergänzende Analysen zum Milz- und Symptomsprechen</p> <p><u>Ergänzende Analyse: Milzgröße (Palpation), Ansprechrate in der Milzgröße</u></p> <p>Die Milzgröße wurde vom Prüfarzt mittels Palpation (Ertasten) unter dem linken Rippenbogen bestimmt. Die Ansprechrate ist definiert als Anteil der Patienten mit Reduktion der Milzgröße um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline. Der Endpunkt wurde zum Ende von Zyklus 3 (Woche 12) sowie zum Ende von Zyklus 6 (Woche 24) erhoben.</p> <p><u>Darstellung:</u> Dargestellt wird für jede Behandlungsgruppe die Anzahl der Patienten mit Ereignis und der Anteil dieser Patienten an der Gesamtpopulation mit 95%-KI sowie für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen die Odds-Ratio (OR) mit 95%-KI, das relative Risiko (RR) mit 95%-KI und die Risikodifferenz (RD) mit 95%-KI sowie der p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.</p> <p><u>Zensierung/Imputation:</u> Patienten mit fehlenden Werten wurden ab diesem Zeitpunkt als Non-Responder gewertet (NRI).</p> <p><u>Ergänzende Analyse: Ansprechen gemäß modifizierten IWG-MRT-Kriterien</u></p> <p>In den modifizierten IWG-MRT-Kriterien werden folgende Kategorien des Ansprechens unterschieden (Tefferi et al. 2006; siehe Abschnitt 4.2.5.2 für genauere Ausführungen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vollständiges Ansprechen (Complete Remission, CR) • Partielles Ansprechen (Partial Remission, PR) • Klinische Verbesserung (Clinical Improvement, CI): Weder CR/PR noch Krankheitsprogress • Krankheitsprogress (Progressive Disease, PD) • Stabile Erkrankung: Weder CR noch PR noch CI noch PD <p>Das Ansprechen nach modifizierten IWG-MWG-Kriterien wurde als Vorliegen von CR, PR oder CI zum betrachteten Zeitpunkt im Vergleich zu Baseline definiert. Die Bewertung erfolgte zum Ende von Zyklus 3 (Woche 12) sowie zum Ende von Zyklus 6 (Woche 24) durch den Prüfarzt anhand der MRT-/CT-Bewertung der Milzvolumenveränderung durch das IRC und der lokal begutachteten Knochenmarkshistologie.</p> <p><u>Darstellung:</u> Dargestellt wird für jede Behandlungsgruppe die Anzahl der Patienten mit Ereignis und der Anteil dieser Patienten an der Gesamtpopulation mit 95%-KI sowie für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen die Odds-Ratio (OR) mit 95%-KI, das relative Risiko (RR) mit 95%-KI und die Risikodifferenz (RD) mit 95%-KI sowie der p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests. Zudem wird deskriptiv die Anzahl und der Anteil der Patienten mit stabiler Erkrankung sowie Krankheitsprogress dargestellt.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.</p> <p><u>Zensierung/Imputation:</u> Patienten mit fehlenden Werten wurden ab diesem Zeitpunkt als Non-Responder gewertet (NRI).</p> <p><u>Ergänzende Analyse: Symptomlast (MPN-SAF), Veränderung zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline</u></p> <p>Der validierte Fragebogen MPN-SAF umfasst 17 Fragen zu charakteristischen Symptomen der Myelofibrose sowie eine Frage zur Gesamt-Lebensqualität. Die Fragen beziehen sich jeweils auf die letzten sieben Tage und werden von den Patienten auf einer Skala von 0 (keine Symptome) bis 10 bewertet. Eine Reduktion der Werte bedeutet eine Verbesserung der Symptomlast.</p> <p>Die Auswertung der Veränderung in der Symptomlast zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline erfolgte für jedes Item des MPN-SAF mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit der</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Veränderung vom Baseline-Wert als abhängige Variable und Baseline-Wert sowie Behandlungsgruppe als Kovariaten.</p> <p><u>Darstellung:</u> Für jedes Item des MPN-SAF wird dargestellt: die Zahl der Patienten mit Wert zu Baseline sowie mit Wert zum Ende von Zyklus 6, der Mittelwert mit Standardabweichung zu Baseline sowie die Veränderung gegenüber Baseline (LS-Mean mit Standardfehler) und für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen die Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (LS-MWD) mit 95-%-KI und p-Wert sowie die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) nach Hedges' g mit 95-%-KI. Da nur ein Zeitpunkt nach Baseline ausgewertet wurde, wird der Verlauf über die Zeit nicht grafisch dargestellt.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population anhand der für die Auswertung des MPN-SAF geeigneten Population (MPN-SAF HRQoL-evaluable Population), definiert als alle Patienten der ITT-Population mit einem Wert für mindestens 9 der 18 Items des MPN-SAF zu Baseline.</p> <p><u>Zensierung/Imputation:</u> Fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert.</p> <p><u>Ergänzende Analyse: Fatigue (BFI), Veränderung zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline</u></p> <p>Das Instrument Brief Fatigue Inventory (BFI) ist zur Erhebung der Fatigue bei myeloproliferativen Neoplasien validiert. Das Instrument erfasst die Ermüdung gerade jetzt, die übliche Ermüdung in den letzten 24 Stunden, die stärkste Ermüdung in den letzten 24 Stunden sowie die Beeinträchtigung durch die Fatigue in Bezug auf allgemeine Aktivität, Stimmung, Gehvermögen, normale Arbeit, Beziehung zu anderen Menschen sowie Lebensfreude. Alle Fragen werden von den Patienten auf einer Skala von 0 (keine Einschränkung) bis 10 bewertet. Der globale Fatigue-Score ist der Mittelwert aus den einzelnen Komponenten. Eine Reduktion der Werte bedeutet eine Verbesserung der Symptomlast.</p> <p>Die Auswertung der Veränderung in der Symptomlast zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline erfolgte für jedes Item des BFI und den globalen Fatigue-Score mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit der Veränderung vom Baseline-Wert als abhängige Variable und Baseline-Wert sowie Behandlungsgruppe als Kovariaten.</p> <p><u>Darstellung:</u> Für jedes Item des BFI und den globalen Fatigue-Score wird dargestellt: die Zahl der Patienten mit Wert zu Baseline sowie mit Wert zum Ende von Zyklus 6, der Mittelwert mit Standardabweichung zu Baseline sowie die Veränderung gegenüber Baseline (LS-Mean mit Standardfehler) und für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen die Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (LS-MWD) mit 95-%-KI und p-Wert sowie die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) nach Hedges' g mit 95-%-KI. Da nur ein Zeitpunkt nach Baseline ausgewertet wurde, wird der Verlauf über die Zeit nicht grafisch dargestellt.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population anhand der für die Auswertung des BFI geeigneten Population (BFI HRQoL-evaluable Population), definiert als alle Patienten der ITT-Population mit vorliegendem globalen Fatigue-Score zu Baseline.</p> <p><u>Zensierung/Imputation:</u> Fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert.</p>
<p>ANCOVA: Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance); BFI: Brief Fatigue Inventory; CI: klinische Verbesserung (Clinical Improvement); CR: vollständiges Ansprechen (Complete Remission); CT: Computertomografie; IRC: Unabhängiges Bewertungskomitee (Independent Review Committee); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; IWG-MRT: International Working Group Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS-Mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least Square Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed Effect Model for Repeated Measurements); MPN-SAF: Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; MRT: Magnetresonanztomografie; NRI: Non-Responder-Imputation; PD: Krankheitsprogress (Progressive Disease); PR: Partielles Ansprechen (Partial Remission); TSS: Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score); UE: unerwünschte Ereignisse</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Milz- und Symptomansprechen (primäre Analysen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Milzansprechrare: Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ gegenüber Baseline (MRT/CT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF)	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch ^a
<p>a: Der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt unter 95 %. Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkte als hoch zu erachten.</p> <p>BFI: Brief Fatigue Inventory; ITT: Intention to treat; IWG-MRT: International Working Group Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MPN-SAF: Myeloproliferative Neoplasms Symptom Assessment Form</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in der Studie JAKARTA als niedrig eingestuft.

Die Endpunkterheber waren verblindet. Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.

In der Analyse zur Milzansprechrare (MRT/CT) liegt der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingingen, über 95 %, sodass für diese Endpunkte das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingestuft wird. Für das Symptomansprechen (modifizierter MFSAF) liegt der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, unter 95 %, sodass das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als hoch eingestuft wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.2.1 Milzansprechen (MRT/CT)

Hauptanalyse: Milzansprechrates (MRT/CT)

Tabelle 4-25: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Milzansprechrates: Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ gegenüber Baseline (MRT/CT) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Fedratinib 400 mg			Placebo			Fedratinib 400 mg vs. Placebo			
N	Pat. mit Ereignis n (%)	Imputationen n (%)	N	Pat. mit Ereignis n (%)	Imputationen n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Ansprechrates im Milzvolumen zum Ende von Zyklus 3 (Woche 12), Imputation: NRI									
96	41 (42,7)	14 (14,6)	96	1 (1,0)	26 (27,1)	70,82 [9,48; 529,24]	41,00 [5,76; 292,08]	0,42 [0,32; 0,52]	< 0,0001
Ansprechrates im Milzvolumen zum Ende von Zyklus 6 (Woche 24), Imputation: NRI									
96	45 (46,9)	21 (21,9)	96	1 (1,0)	38 (39,6)	83,82 [11,22; 625,99]	45,00 [6,33; 319,89]	0,46 [0,36; 0,56]	< 0,0001
Ansprechrates im Milzvolumen zum Ende von Zyklus 6 (Woche 24) mit Bestätigung 4 Wochen später, Imputation: NRI									
96	35 (36,5)	21 (21,9)	96	1 (1,0)	38 (39,6)	54,51 [7,28; 408,28]	35,00 [4,89; 250,36]	0,35 [0,26; 0,45]	< 0,0001
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.									
KI = Konfidenzintervall; NRI = Non-Responder-Imputation; OR = Odds Ratio; p-Wert = p-Wert des Chi-Quadrat-Tests; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz. Quelle: Celgene 2021d.									

In der Studie JAKARTA zeigte sich mit Fedratinib bei 46,9 % der Patienten zum Ende von Zyklus 6 ein Milzansprechen (Verringerung des Milzvolumens um $\geq 35\%$ gegenüber Baseline), in der Kontrollgruppe bei 1,0 %. Damit liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von erheblichem Ausmaß zugunsten von Fedratinib vor, das RR beträgt 45,00 (95%-KI: [6,33; 319,89]). Auch mit Bestätigung vier Wochen später zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Fedratinib (RR = 35,00; 95%-KI: [4,89; 250,36]).

Zum Ende von Zyklus 3 betrug der Anteil der Patienten mit Milzansprechen bereits 42,7 %, in der Kontrollgruppe 1,0 %. Der Vorteil zugunsten von Fedratinib ist ebenfalls statistisch signifikant mit einem RR von 41,00 (95%-KI: [5,76; 292,08]).

Ergänzende Analyse zum Milzansprechen (MRT/CT), Prozentuale Veränderung des Milzvolumens

In Abbildung 4-3 ist die prozentuale Veränderung des Milzvolumens im Zeitverlauf für die Gesamtpopulation grafisch dargestellt. Die Waterfall-Plots in Abbildung 4-4 bis Abbildung 4-7 illustrieren für jeden einzelnen Patienten die prozentuale Veränderung des Milzvolumens zum Ende von Zyklus 3 bzw. Zyklus 6 gegenüber Baseline.

Gemäß ANCOVA (Tabelle 4-103 in Anhang 4-G) verringerte sich zum Ende von Zyklus 6 mit Fedratinib das Milzvolumen im Mittel (LS-Mean) um 35,59 % gegenüber Baseline, während es in der Kontrollgruppe im Mittel um 10,29 % stieg. Es ergibt sich eine Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz von -45,88 % (95%-KI: [-52,49; -39,27]) zugunsten von Fedratinib, die SMD nach Hedges' g beträgt -2,39 (95%-KI: [-2,84; -1,94]).

Gemäß MMRM-Analyse (Tabelle 4-104 in Anhang 4-G) zeigte sich über die Zeit hinweg mit Fedratinib eine mittlere Verringerung des Milzvolumens um einen LS-Mean von 34,63 % und in der Kontrollgruppe eine Vergrößerung des Milzvolumens um einen LS-Mean von 10,28 %. Es ergibt sich eine Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz von -44,91 % (95%-KI: [-49,16; -40,65]), die SMD nach Hedges' g beträgt -3,30 (95%-KI: [-3,78; -2,82]).

Die Vorteile zugunsten von Fedratinib sind jeweils statistisch signifikant und bestätigen den signifikanten Vorteil von Fedratinib bezüglich des Milzansprechens.

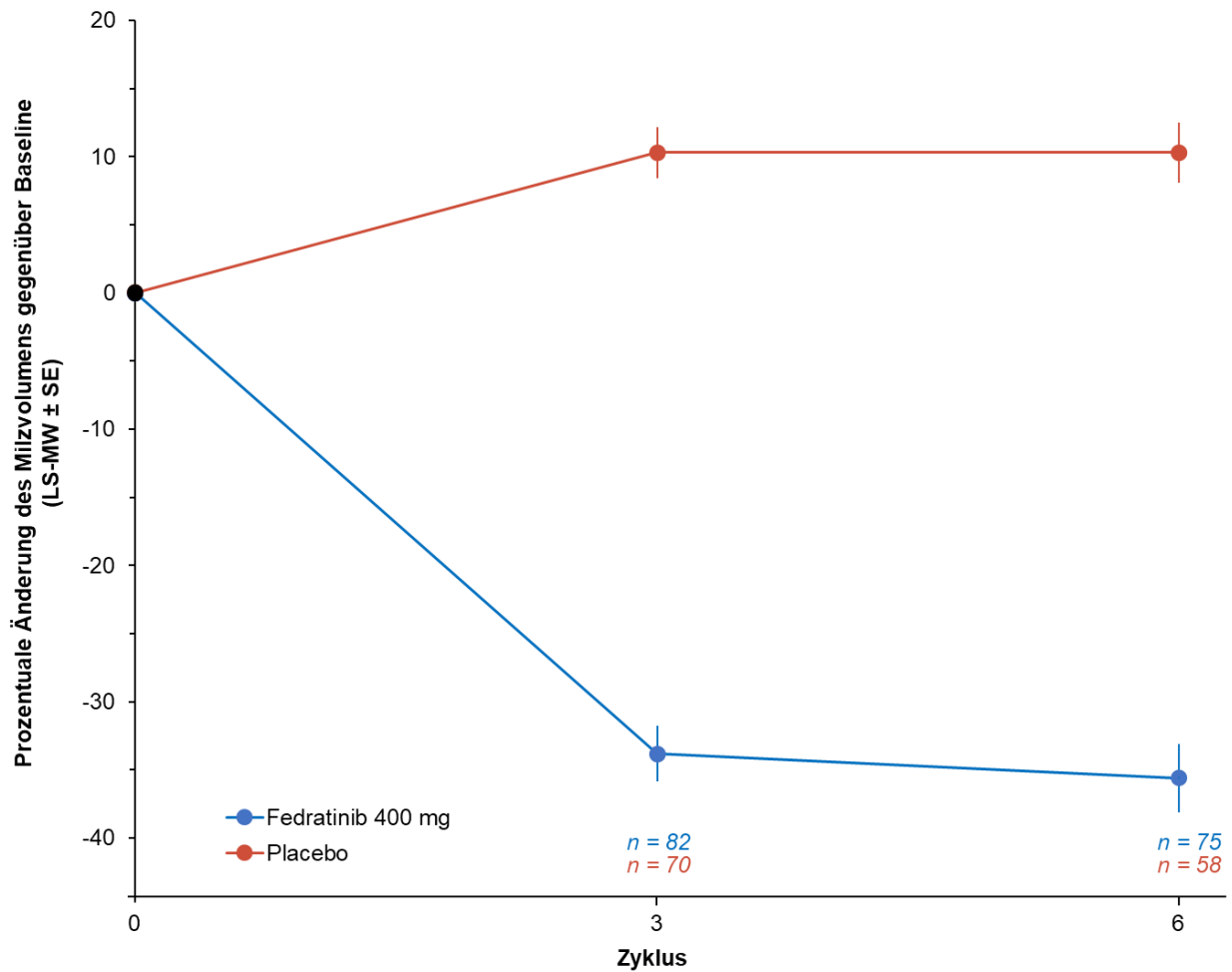


Abbildung 4-3: Mittlerer Zeitverlauf für den Endpunkt Prozentuale Veränderung des Milzvolumens gegenüber Baseline (MRT/CT) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

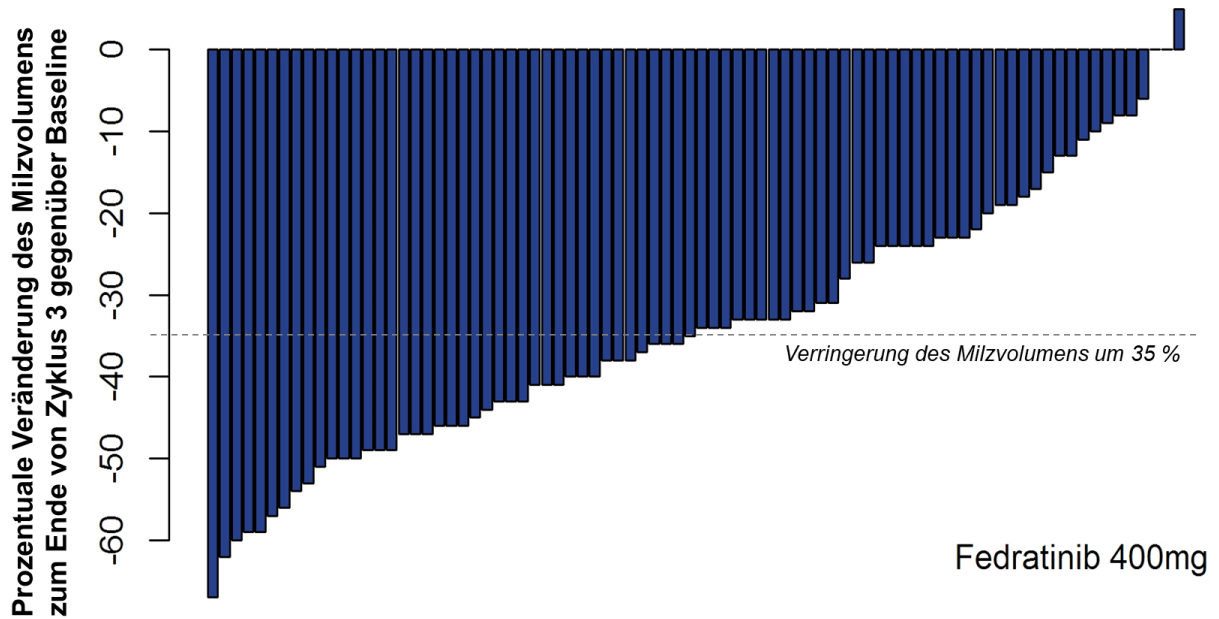


Abbildung 4-4: Waterfall-Plot für den Endpunkt Prozentuale Veränderung des Milzvolumens zum Ende von Zyklus 3 (Woche 12) gegenüber Baseline (MRT/CT), Fedratinib-Arm, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

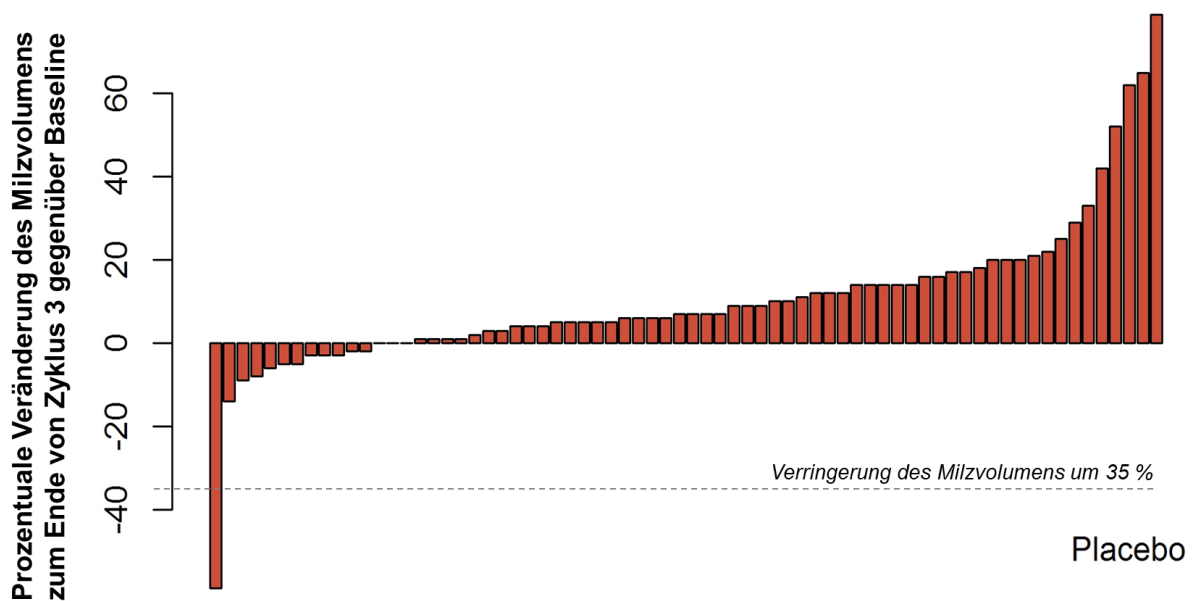


Abbildung 4-5: Waterfall-Plot für den Endpunkt Prozentuale Veränderung des Milzvolumens zum Ende von Zyklus 3 (Woche 12) gegenüber Baseline (MRT/CT), Kontrollgruppe, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

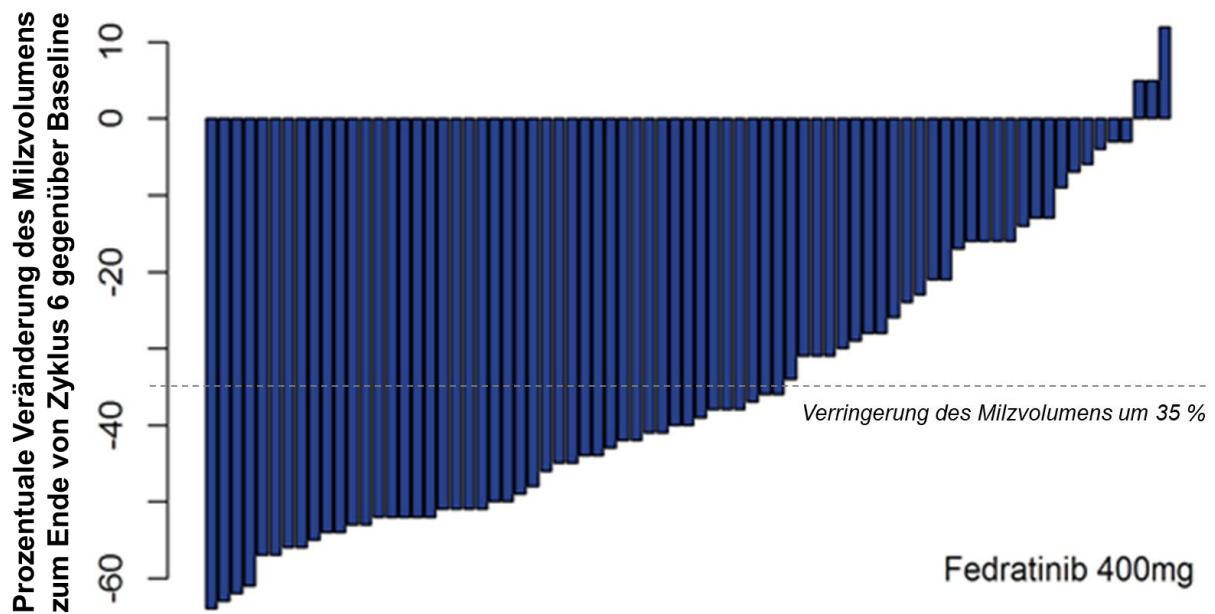


Abbildung 4-6: Waterfall-Plot für den Endpunkt Prozentuale Veränderung des Milzvolumens zum Ende von Zyklus 6 (Woche 24) gegenüber Baseline (MRT/CT), Fedratinib-Arm, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

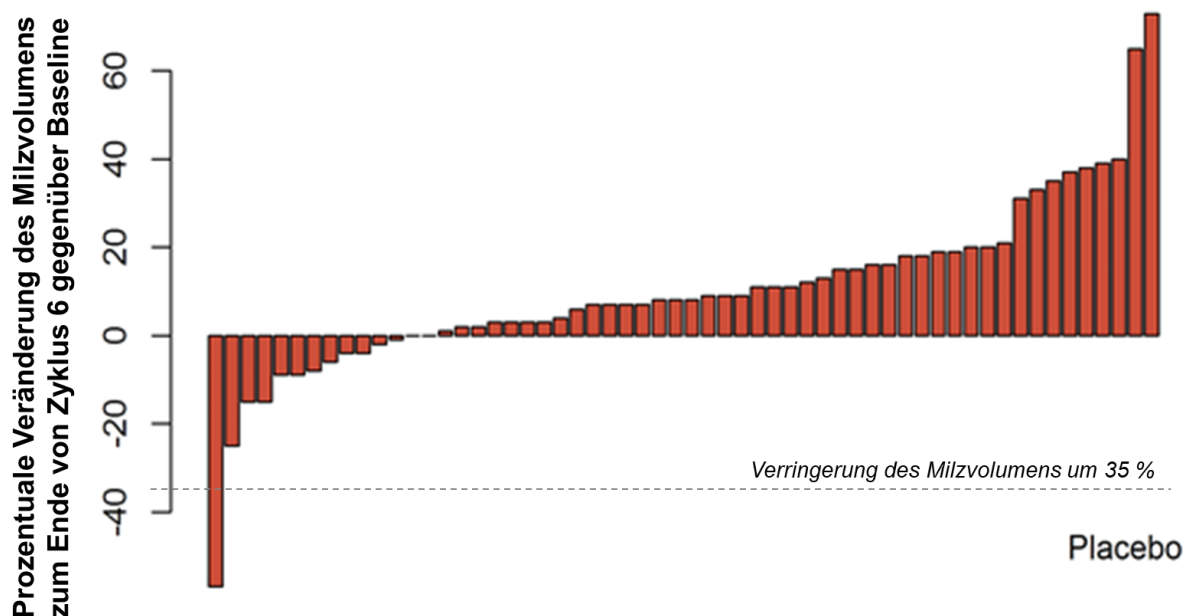


Abbildung 4-7: Waterfall-Plot für den Endpunkt Prozentuale Veränderung des Milzvolumens zum Ende von Zyklus 6 (Woche 24) gegenüber Baseline (MRT/CT), Kontrollgruppe, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

4.3.1.3.2.2 Symptomansprechen (modifizierter MFSAF)**Hauptanalyse Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF)**

Tabelle 4-26: Ergebnisse für die Time-to-Event-Analyse, Endpunkt Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fedratinib 400 mg				Placebo				Fedratinib 400 mg vs. 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]	p-Wert ^b	Hazard-Ratio ^b [95%-KI]
TSS, Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline									
91	56 (61,5)	35 (38,5)	11,9 [8,0; 20,0]	85	22 (25,9)	63 (74,1)	n.b.	0,0001	2,760 [1,678; 4,538]
Nachtschweiß, Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline									
91	60 (65,9)	31 (34,1)	4,1 [4,0; 7,6]	85	30 (35,3)	55 (64,7)	12,6 [8,0; n.b.]	0,0004	2,225 [1,428; 3,468]
Juckreiz, Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline									
91	44 (48,4)	47 (51,6)	8,0 [7,9; 20,0]	85	20 (23,5)	65 (76,5)	n.b. [12,0; n.b.]	0,0301	1,797 [1,058; 3,052]
Abdominale Beschwerden, Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline									
91	52 (57,1)	39 (42,9)	8,1 [8,0; 16,1]	85	25 (29,4)	60 (70,6)	n.b. [18,0; n.b.]	0,0051	1,980 [1,227; 3,195]
Völlegefühl, Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline									
91	53 (58,2)	38 (41,8)	11,9 [8,0; 12,3]	85	24 (28,2)	61 (71,8)	n.b. [12,0; n.b.]	0,0012	2,240 [1,377; 3,645]
Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite, Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline									
91	50 (54,9)	41 (45,1)	8,0 [4,3; 12,0]	85	24 (28,2)	61 (71,8)	24,0 [8,0; n.b.]	0,0133	1,854 [1,137; 3,023]
Muskel-/Knochenschmerzen, Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline									
91	37 (40,7)	54 (59,3)	24,0 [8,1; n.b.]	85	21 (24,7)	64 (75,3)	n.b.	0,0602	1,682 [0,978; 2,893]
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									
ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; MFSAF = Myelofibrosis Symptom Assessment Form; NE = nicht erreicht; TSS = Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score). Quelle: Celgene 2021c									

In der Studie JAKARTA betrug mit Fedratinib die mediane Zeit bis zum Ansprechen (Verbesserung um $\geq 50\%$) im TSS des modifizierten MFSAF mit Fedratinib 11,9 Wochen (95%-KI: [8,0; 20,0]) und wurde in der Kontrollgruppe nicht erreicht. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Fedratinib mit einer HR von 2,760 (95%-KI: [1,678; 4,538]). Auch bei allen Einzelkomponenten des modifizierten MFSAF (außer Muskel-/Knochenschmerzen) bestand ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Fedratinib in der Zeit bis zum Ansprechen.

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-8 bis Abbildung 4-14 dargestellt.

Angaben zu den Rücklaufquoten je Erhebungszeitpunkt finden sich in Anhang 4-G.

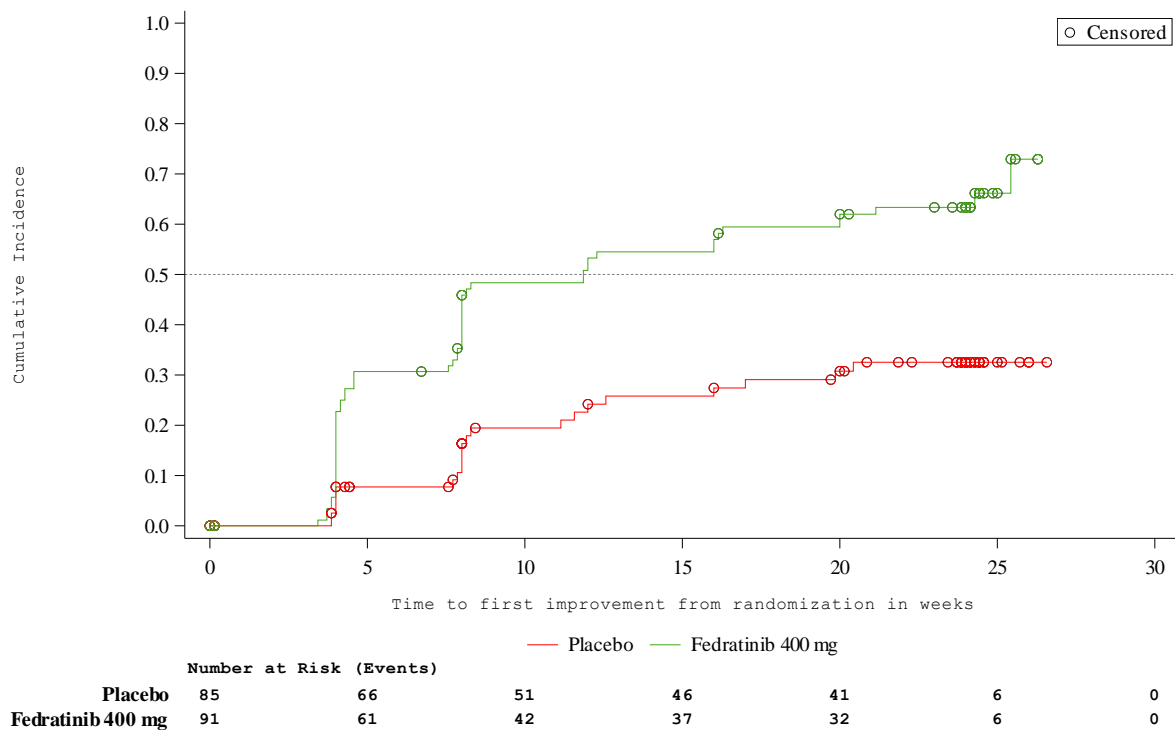


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF), TSS, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

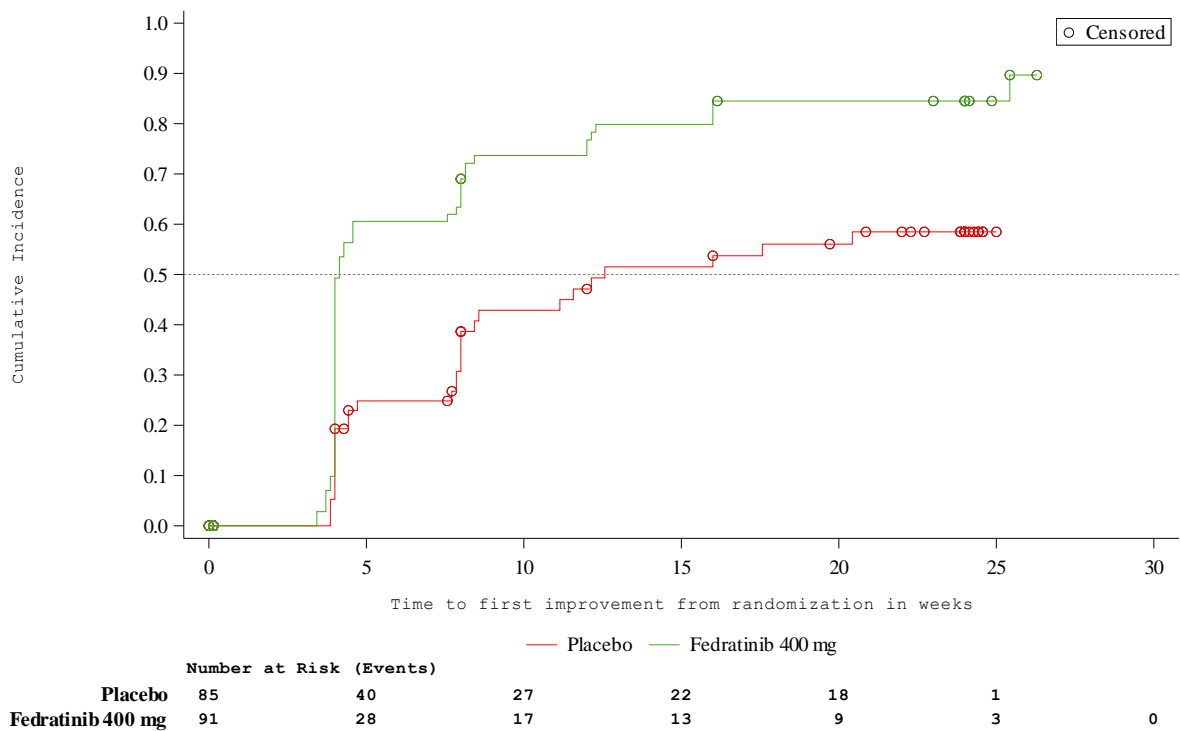


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF), Nachtschweiß, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

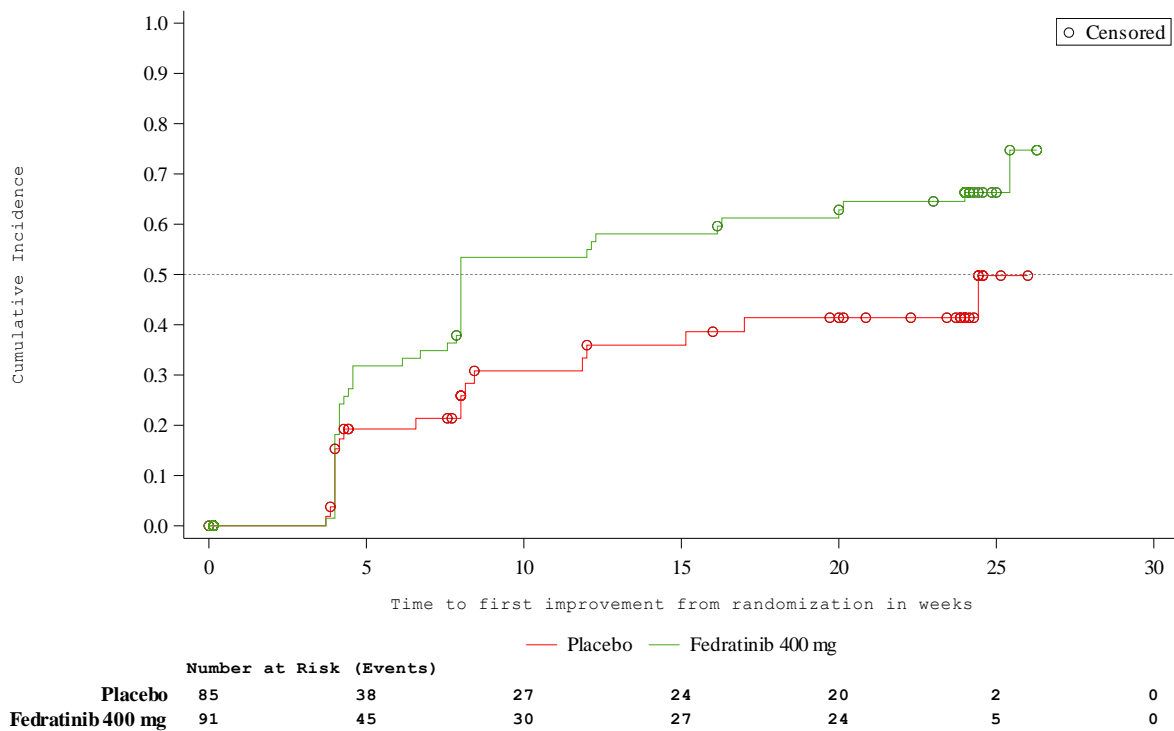


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF), Juckreiz, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

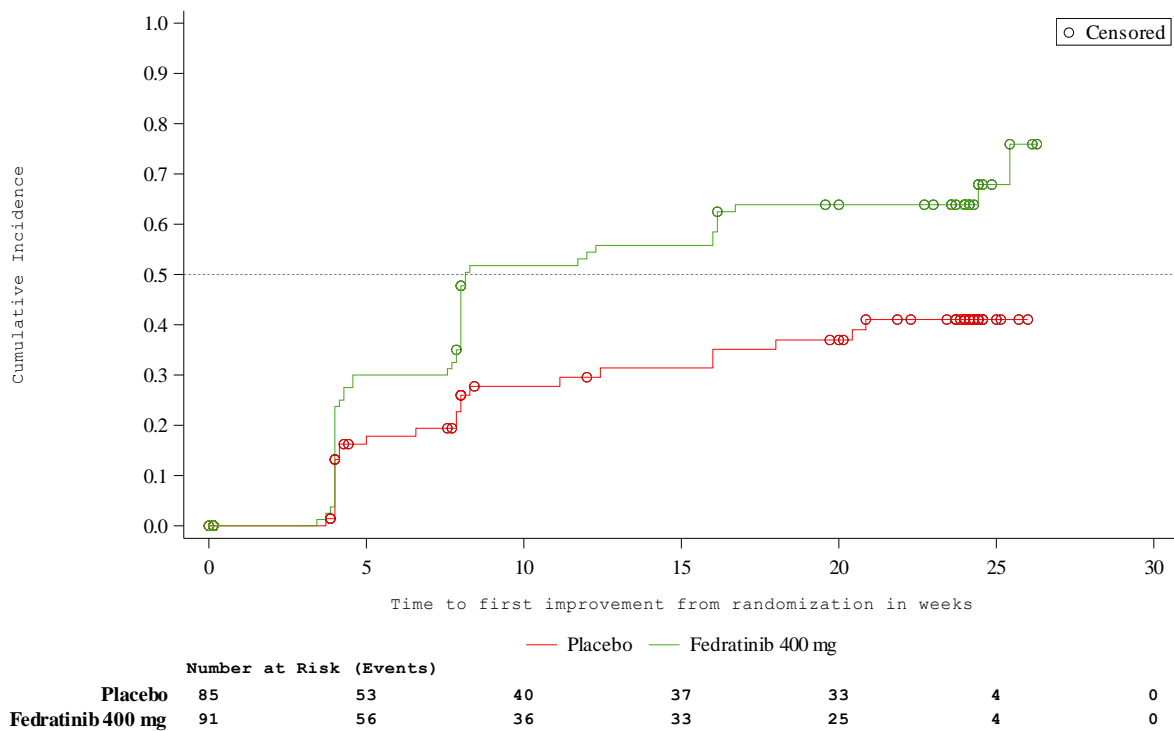


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF), Abdominale Beschwerden, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

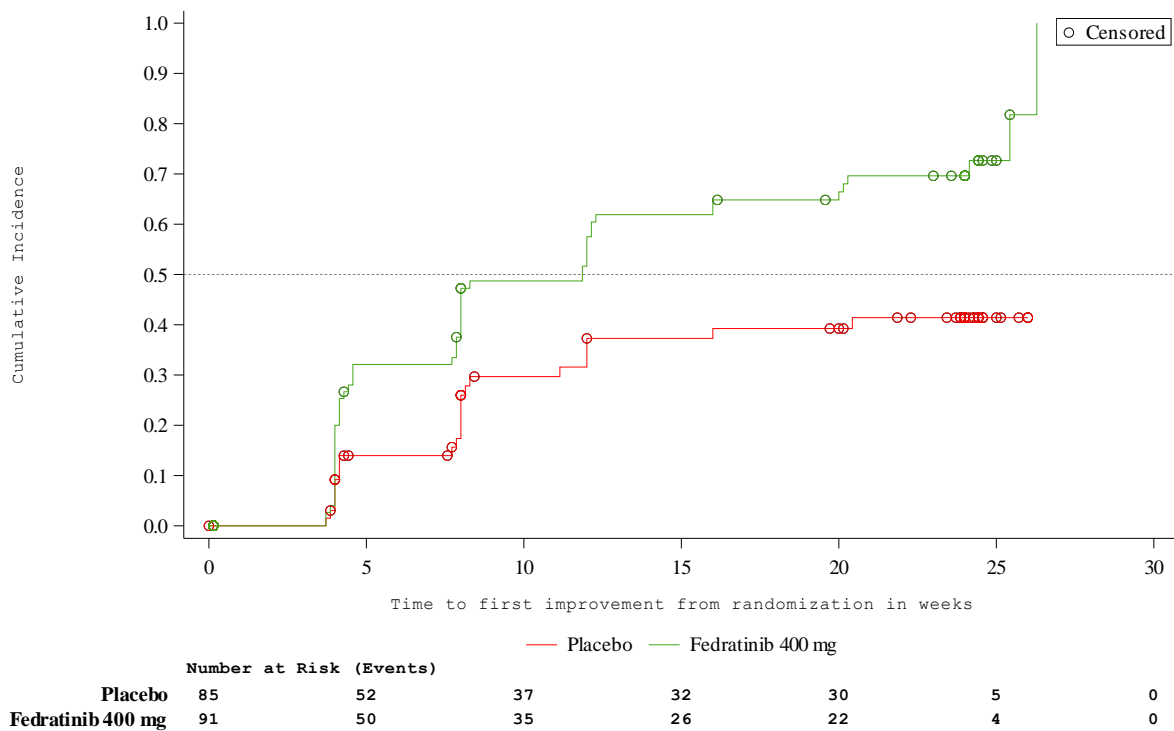


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF), Völlegefühl, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

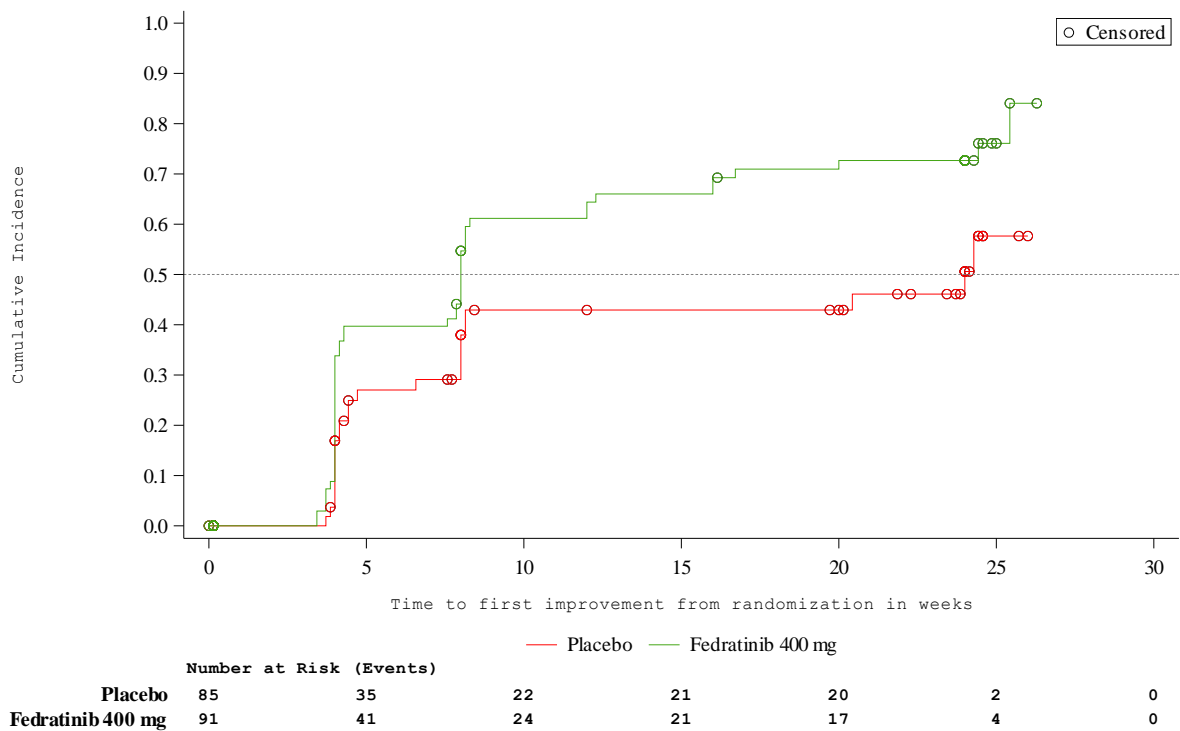


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF), Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

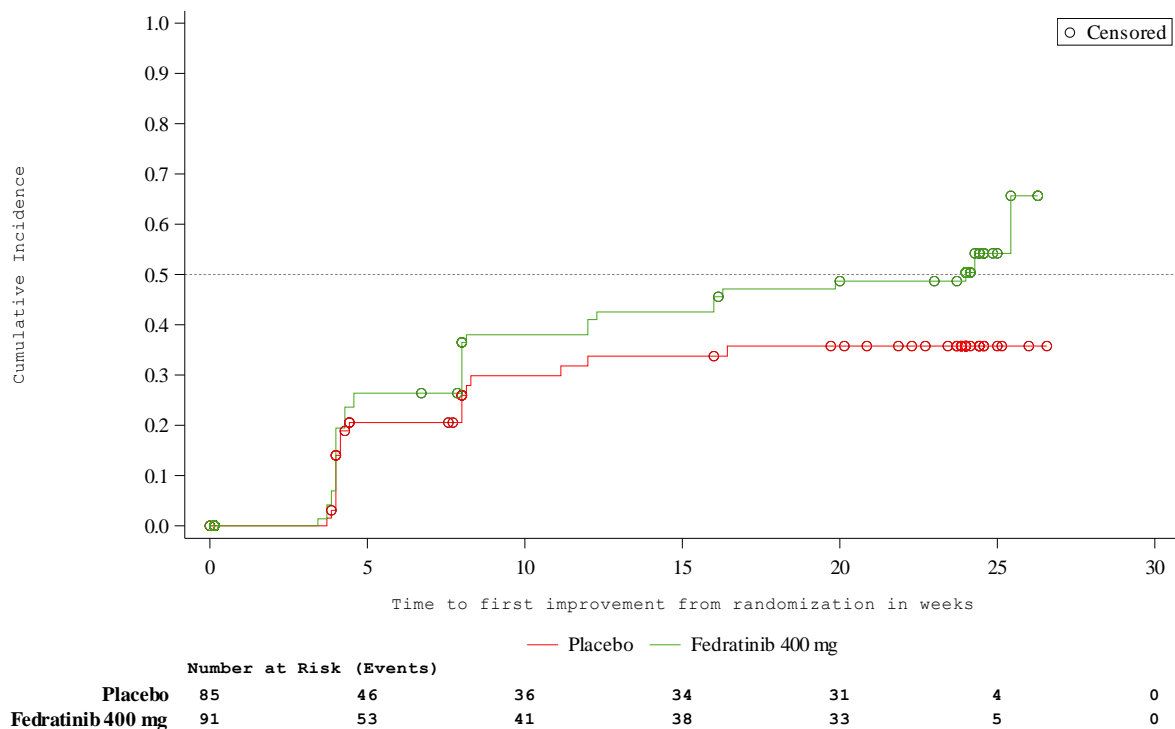


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF), Muskel-/Knochenschmerzen, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ergänzende Analyse zum Symptomansprechen (modifizierter MFSAF): Veränderung gegenüber Baseline

In den folgenden Abbildungen, Abbildung 4-15 bis Abbildung 4-21, ist die Veränderung des TSS und der einzelnen Komponenten des modifizierten MFSAF über die Zeit grafisch dargestellt.

Gemäß ANCOVA (Tabelle 4-106 in Anhang 4-G) zeigte sich mit Fedratinib zu jedem Zeitpunkt bis zum Ende von Zyklus 6 im Mittel eine Reduktion (Verbesserung) im TSS des modifizierten MFSAF gegenüber Baseline, in der Kontrollgruppe jeweils ein Anstieg (Verschlechterung). Zu jedem Zeitpunkt bestand ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Fedratinib im TSS.

Gemäß MMRM (Tabelle 4-107 in Anhang 4-G) zeigte sich über die Zeit bis zum Ende von Zyklus 6 mit Fedratinib eine Reduktion (Verbesserung) im TSS des modifizierten MFSAF (LS-Mean: $-6,32$), in der Kontrollgruppe ein Anstieg (Verschlechterung; LS-Mean: $0,90$). Es ergibt sich eine Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz von $-7,22$ (95%-KI: $[-9,74; -4,71]$) zugunsten von Fedratinib, die SMD nach Hedges' g beträgt $-0,56$ (95%-KI: $[-0,86; -0,26]$). Dieser Vorteil zugunsten von Fedratinib ist statistisch signifikant und liegt vollständig außerhalb der Irrelevanzgrenze gemäß IQWiG-Methodenpapier (IQWiG 2020).

Diese Ergebnisse bestätigen den signifikanten Vorteil zugunsten von Fedratinib beim Symptomansprechen.

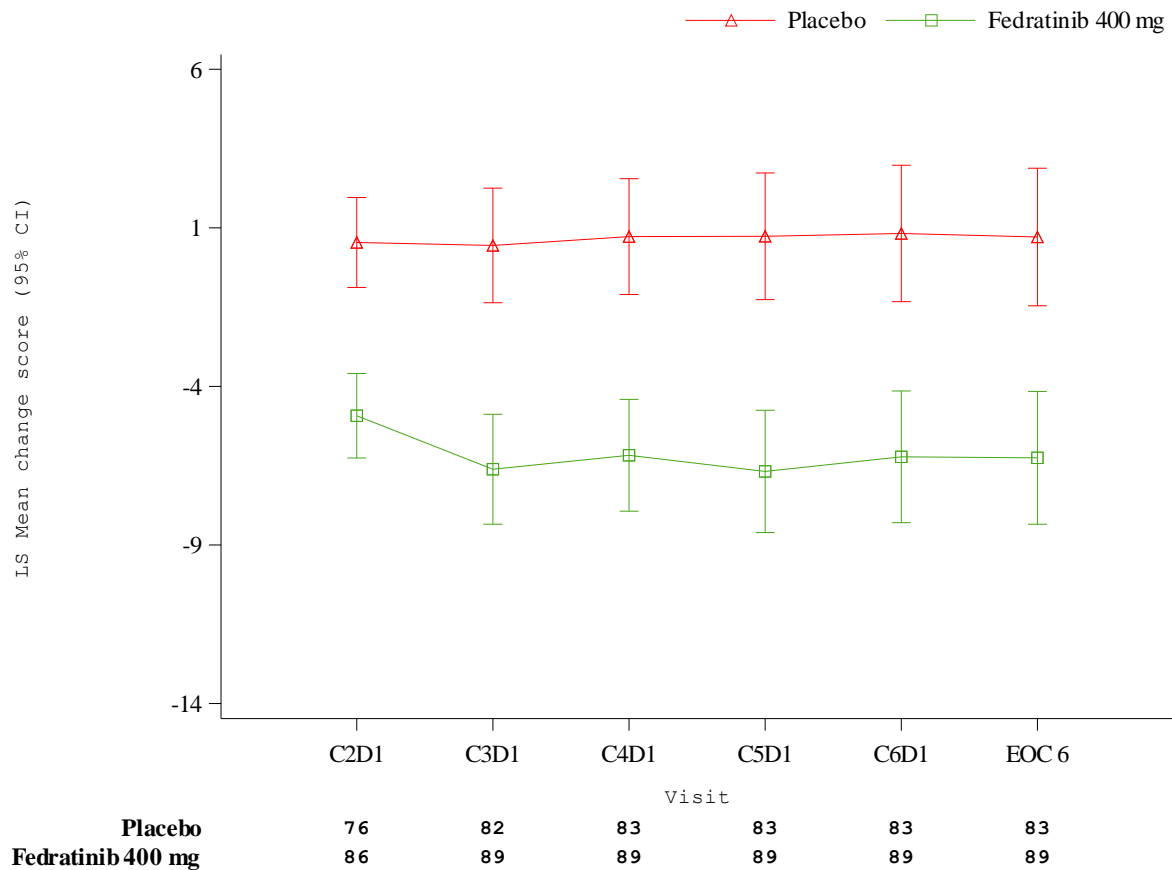


Abbildung 4-15: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Symptome: Veränderung im Gesamtsymptomscore (TSS) des modifizierten MFSAF gegenüber Baseline aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

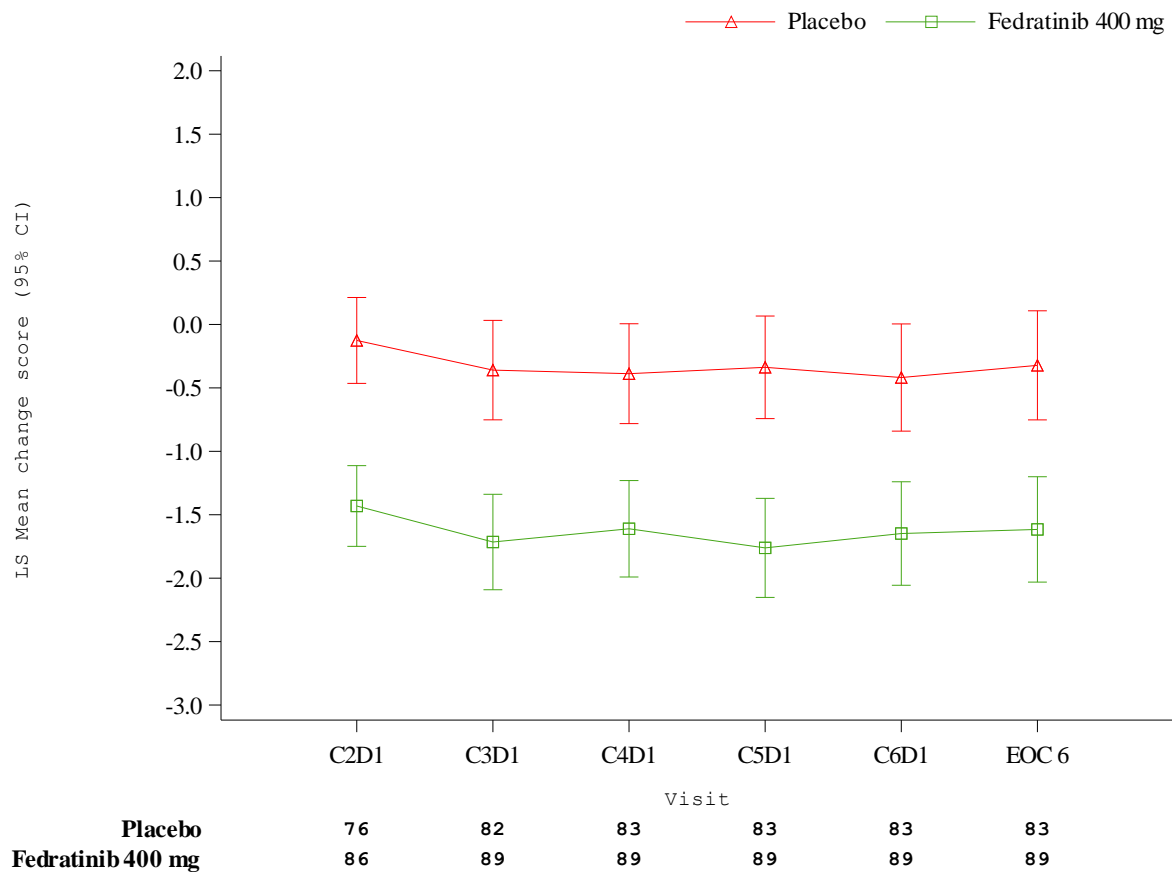


Abbildung 4-16: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Symptome: Veränderung im modifizierten MFSAF, Score für Nachtschweiß, gegenüber Baseline aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

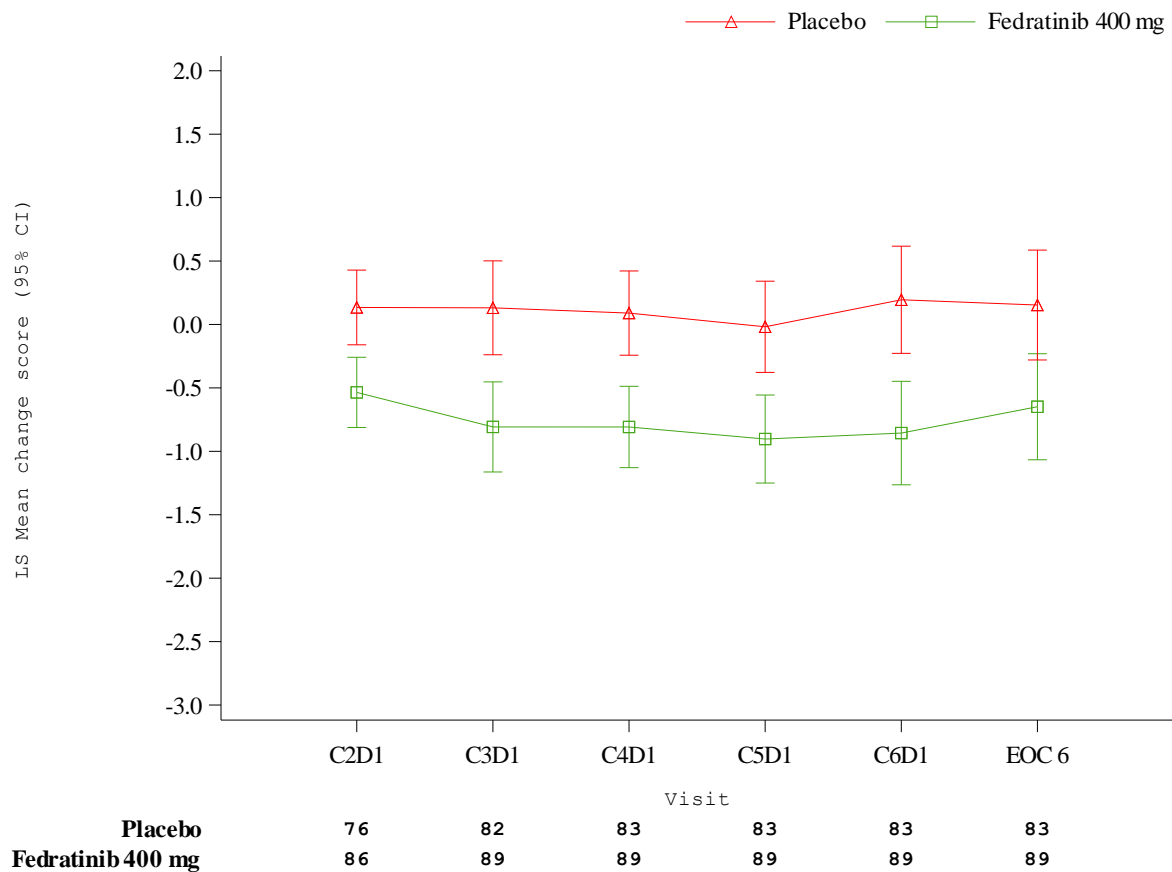


Abbildung 4-17: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Symptome: Veränderung im modifizierten MFSAF, Score für Juckreiz, gegenüber Baseline aus Studie aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

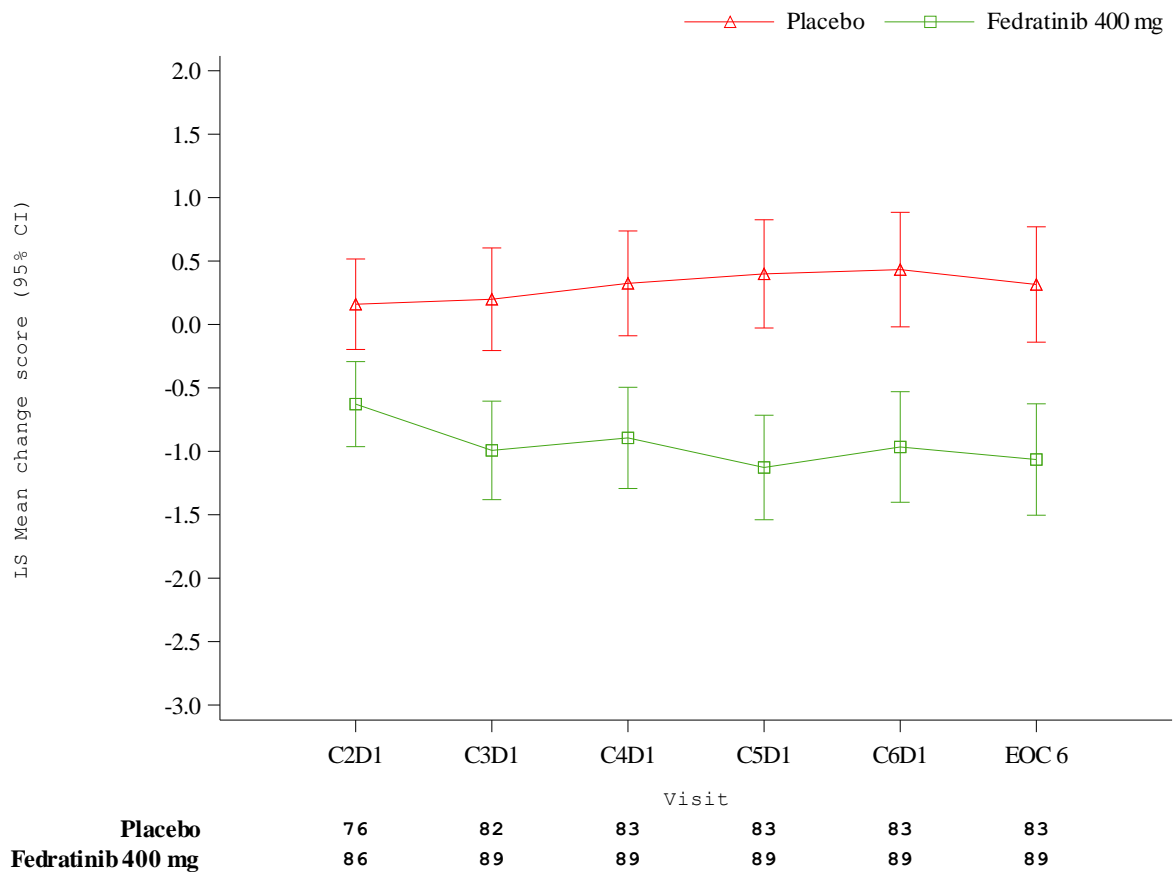


Abbildung 4-18: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Symptome: Veränderung im modifizierten MFSAF, Score für Abdominale Beschwerden, gegenüber Baseline aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

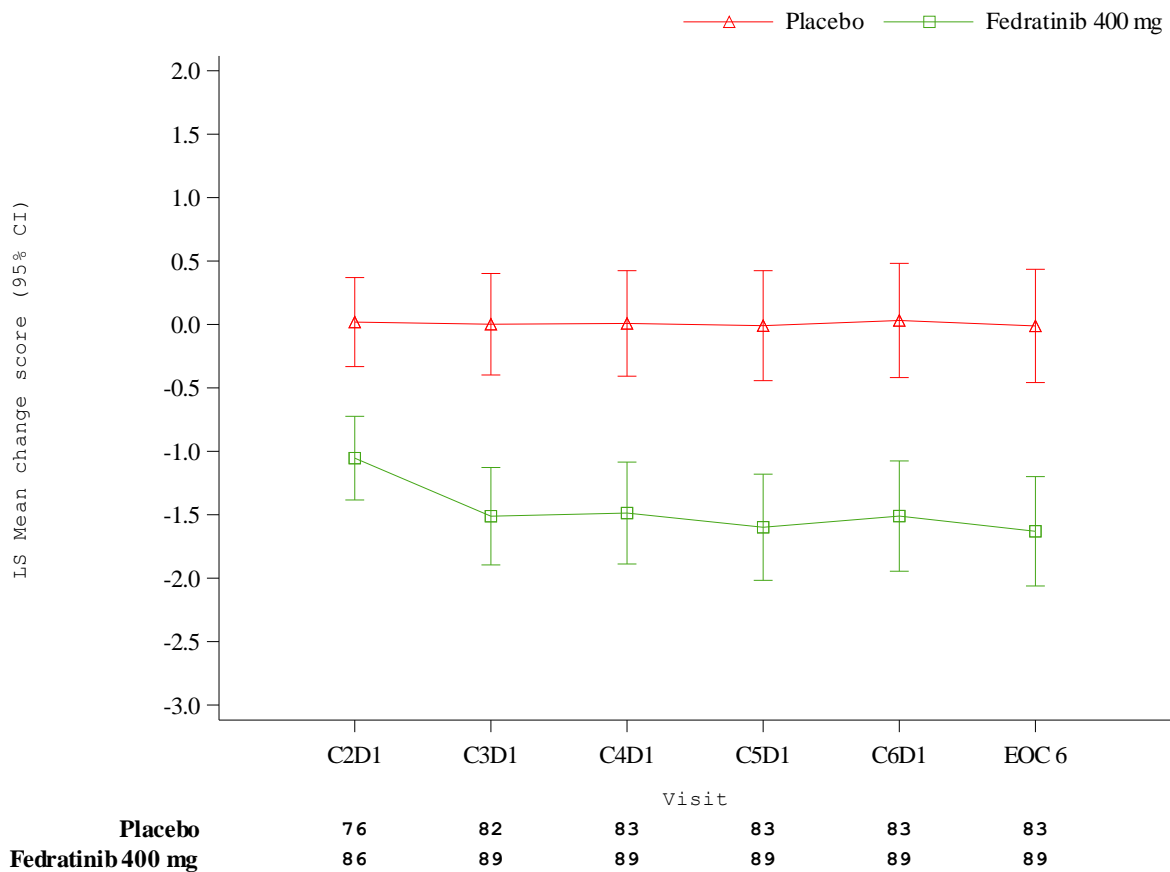


Abbildung 4-19: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Symptome: Veränderung im modifizierten MFSAF, Score für Völlegefühl, gegenüber Baseline aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

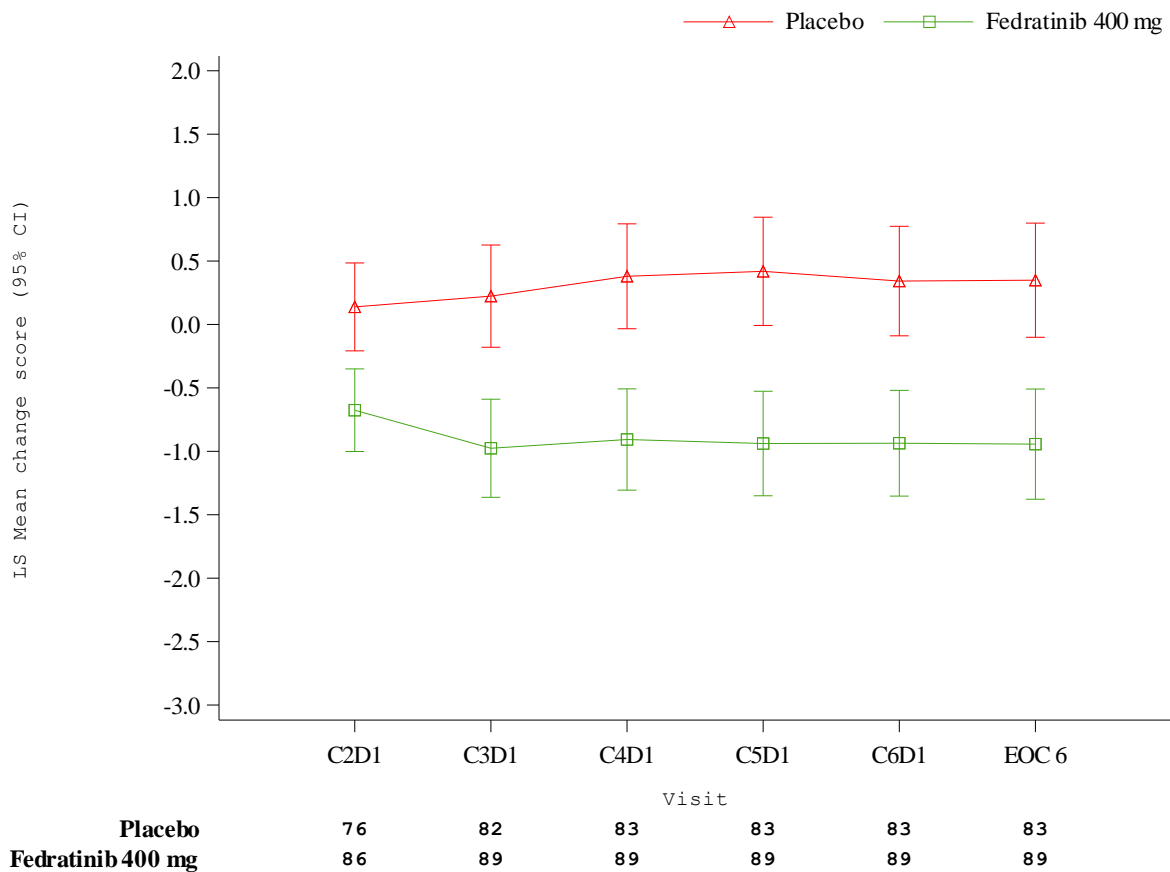


Abbildung 4-20: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Symptome: Veränderung im modifizierten MFSAF, Score für Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite, gegenüber Baseline aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

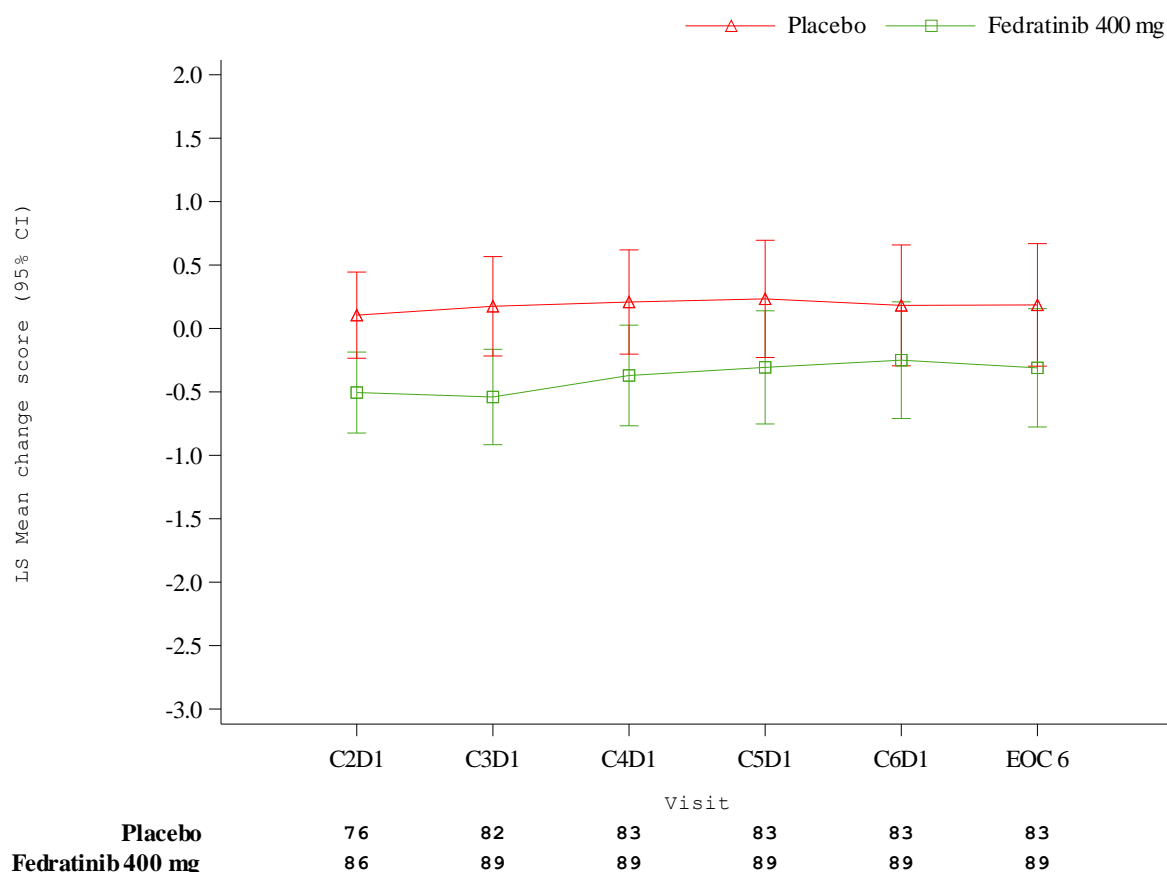


Abbildung 4-21: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Symptome: Veränderung im modifizierten MFSAF, Score für Muskel-/Knochenschmerzen, gegenüber Baseline aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.3.2.3 Weitere ergänzende Analysen zum Milz- und Symptomansprechen

Milzgröße (Palpation): Ansprechrate in der Milzgröße

Tabelle 4-27: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Milzgröße (Palpation): Reduktion der Milzgröße um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline (Imputation: NRI) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Fedratinib 400 mg			Placebo			Fedratinib 400 mg vs. Placebo			
N	Pat. mit Ereignis n (%)	Imputationen n (%)	N	Pat. mit Ereignis n (%)	Imputationen n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Ansprechrate in der Milzgröße (Palpation) zum Ende von Zyklus 3 (Woche 12), Imputation: NRI									
96	46 (47,9)	8 (8,3)	96	3 (3,1)	22 (22,9)	28,52 [8,44; 96,35]	15,33 [4,94; 47,61]	0,45 [0,34; 0,55]	< 0,0001

Fedratinib 400 mg			Placebo			Fedratinib 400 mg vs. Placebo			
N	Pat. mit Ereignis n (%)	Imputationen n (%)	N	Pat. mit Ereignis n (%)	Imputationen n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Ansprechrate in der Milzgröße (Palpation) zum Ende von Zyklus 6 (Woche 24), Imputation: NRI									
96	45 (46,9)	18 (18,8)	96	3 (3,1)	37 (38,5)	27,35 [8,10; 92,42]	15,00 [4,83; 46,62]	0,44 [0,33; 0,54]	< 0,0001
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.									
KI = Konfidenzintervall; NRI = Non-Responder-Imputation; OR = Odds Ratio; p-Wert = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz. Quelle: Celgene 2021d									

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 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]).

Vergleichbare Werte ergaben sich bereits zum Ende von Zyklus 3, der Anteil der Patienten mit Ansprechen in der Milzgröße gegenüber Baseline betrug mit Fedratinib 47,9 % und in der Kontrollgruppe 3,1 %. Der Vorteil zugunsten von Fedratinib ist ebenfalls statistisch signifikant mit einem RR von 15,33 (95%-KI: [4,94; 47,61]).

Ansprechen gemäß modifizierten IWG-MRT-Kriterien

Tabelle 4-28: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Ansprechen gemäß modifizierten IWG-MRT-Kriterien (Imputation: NRI) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Fedratinib 400 mg			Placebo			Fedratinib 400 mg vs. Placebo			
N	Pat. mit Ereignis n (%)	Imputationen n (%)	N	Pat. mit Ereignis n (%)	Imputationen n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Ansprechen gemäß modifizierten IWG-MRT-Kriterien zum Ende von Zyklus 3 (Woche 12), Imputation: NRI									
96	42 (43,8)	11 (11,5)	96	2 (2,1)	22 (22,9)	36,56 [8,51; 157,01]	21,00 [5,23; 84,31]	0,42 [0,31; 0,52]	< 0,0001

Fedratinib 400 mg			Placebo			Fedratinib 400 mg vs. Placebo			
N	Pat. mit Ereignissen (%)	Imputationen (%)	N	Pat. mit Ereignissen (%)	Imputationen (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Ansprechen gemäß modifizierten IWG-MRT-Kriterien zum Ende von Zyklus 6 (Woche 24), Imputation: NRI									
96	45 (46,9)	19 (19,8)	96	2 (2,1)	36 (37,5)	41,47 [9,66; 178,00]	22,50 [5,62; 90,14]	0,45 [0,34; 0,55]	< 0,0001
Ansprechen gemäß modifizierten IWG-MRT-Kriterien bedeutet das Erreichen eines vollständigen Ansprechens (CR), eines partiellen Ansprechens (PR) oder einer klinischen Verbesserung (CI). Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.									
IWG-MRT = International Working Group Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment; KI = Konfidenzintervall; NRI = Non-Responder Imputation; OR = Odds Ratio; p-Wert = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests; RR = Relatives Risiko; RD = Risiko-Differenz. Quelle: Celgene 2021d									

In der Studie JAKARTA zeigte sich mit Fedratinib zum Ende von Zyklus 6 bei 46,9 % der Patienten ein Ansprechen gemäß modifizierten IWG-MRT-Kriterien, in der Kontrollgruppe waren es 2,1 % der Patienten. Patienten ohne vorliegende Werte werden dabei als Non-Responder gewertet. Es liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Fedratinib vor, das RR beträgt 22,50 (95%-KI: [5,62; 90,14]).

Vergleichbare Werte ergaben sich zum Ende von Zyklus 3, der Anteil der Patienten mit Ansprechen in der Milzgröße gegenüber Baseline betrug mit Fedratinib 43,8 % und in der Kontrollgruppe 2,1 %. Der Vorteil zugunsten von Fedratinib ist ebenfalls statistisch signifikant mit einem RR von 21,00 (95%-KI: [5,23; 84,31]).

Symptomlast (MPN-SAF), Veränderung zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline

Tabelle 4-29: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Symptomlast (MPN-SAF):

Veränderung zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline (ANCOVA) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Score	Fedratinib 400 mg			Placebo			Fedratinib 400 mg vs. Placebo	
	Pat. mit Wert zum Ende von Zyklus 6 / Pat. mit Wert zu Baseline n/N (%)	MW (SD) zu Baseline	LS-Mean (SE) Veränderung	Pat. mit Wert zum Ende von Zyklus 6 / Pat. mit Wert zu Baseline n/N (%)	MW (SD) zu Baseline	LS-Mean (SE) Veränderung	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
Völlegefühl	66/95 (69,47)	3,97 (2,97)	-1,93 (0,27)	51/87 (58,62)	3,99 (3,03)	-0,70 (0,31)	-1,23 [-2,04; -0,41] 0,0035	-0,41 [-0,70; -0,12]

Score	Fedratinib 400 mg			Placebo			Fedratinib 400 mg vs. Placebo	
	Pat. mit Wert zum Ende von Zyklus 6 / Pat. mit Wert zu Baseline n/N (%)	MW (SD) zu Baseline	LS-Mean (SE) Veränderung	Pat. mit Wert zum Ende von Zyklus 6 / Pat. mit Wert zu Baseline n/N (%)	MW (SD) zu Baseline	LS-Mean (SE) Veränderung	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
Bauchschmerzen	65/95 (68,42)	2,76 (2,86)	-0,61 (0,27)	51/87 (58,62)	2,37 (2,72)	0,35 (0,31)	-0,96 [-1,78; -0,15] 0,0205	-0,34 [-0,64; -0,05]
Abdominale Beschwerden	66/95 (69,47)	3,63 (3,13)	-1,12 (0,29)	51/86 (59,30)	2,90 (2,77)	0,13 (0,33)	-1,24 [-2,11; -0,38] 0,0053	-0,42 [-0,71; -0,12]
Inaktivität	65/92 (70,65)	3,63 (3,21)	-1,34 (0,25)	50/86 (58,14)	3,45 (3,18)	-0,20 (0,29)	-1,15 [-1,91; -0,39] 0,0035	-0,36 [-0,65; -0,06]
Probleme mit Kopfschmerzen	66/95 (69,47)	1,84 (2,57)	-0,66 (0,21)	50/88 (56,82)	1,64 (2,62)	-0,49 (0,24)	-0,17 [-0,79; 0,45] 0,5806	-0,07 [-0,36; 0,22]
Konzentrationsprobleme	66/94 (70,21)	2,69 (2,82)	-0,71 (0,27)	51/88 (57,95)	2,90 (2,79)	-0,69 (0,30)	-0,02 [-0,82; 0,78] 0,9604	-0,01 [-0,30; 0,28]
Schwindelgefühl	65/95 (68,42)	2,16 (2,59)	-0,43 (0,24)	50/88 (56,82)	2,33 (2,75)	-0,50 (0,28)	0,06 [-0,67; 0,79] 0,8675	0,02 [-0,27; 0,31]
Taubheitsgefühl	66/95 (69,47)	2,37 (3,00)	-0,59 (0,27)	50/88 (56,82)	2,60 (2,77)	-0,48 (0,31)	-0,10 [-0,93; 0,72] 0,8028	-0,04 [-0,32; 0,25]
Schlaflosigkeit	66/95 (69,47)	3,54 (3,23)	-1,31 (0,29)	51/88 (57,95)	3,26 (3,12)	-0,23 (0,33)	-1,08 [-1,95; -0,21] 0,0150	-0,34 [-0,63; -0,05]
Depression	66/93 (70,97)	2,31 (2,57)	-0,45 (0,23)	50/87 (57,47)	2,91 (2,99)	0,11 (0,27)	-0,56 [-1,26; 0,13] 0,1107	-0,20 [-0,49; 0,09]
Sexuelle Dysfunktion	63/92 (68,48)	3,46 (3,87)	-0,48 (0,37)	49/83 (59,04)	3,65 (3,79)	-0,01 (0,43)	-0,47 [-1,58; 0,65] 0,4100	-0,12 [-0,42; 0,17]
Husten	66/95 (69,47)	1,73 (2,21)	-0,53 (0,22)	51/88 (57,95)	1,98 (2,63)	0,04 (0,26)	-0,58 [-1,25; 0,10] 0,0940	-0,24 [-0,53; 0,05]
Nachtschweiß	66/95 (67,47)	3,87 (3,49)	-2,19 (0,27)	51/88 (57,95)	3,66 (3,43)	-1,30 (0,31)	-0,89 [-1,69; -0,08] 0,0325	-0,25 [-0,54; 0,04]
Juckreiz	66/94 (70,21)	2,55 (3,34)	-0,99 (0,25)	51/87 (58,62)	2,55 (3,23)	-0,66 (0,29)	-0,33 [-1,09; 0,44] 0,3995	-0,10 [-0,39; 0,19]
Knochenschmerzen	66/95 (69,47)	2,77 (3,37)	0,14 (0,30)	50/88 (56,82)	2,20 (2,87)	-0,13 (0,34)	0,27 [-0,63; 1,16] 0,5543	0,09 [-0,20; 0,37]
Fieber	66/94 (70,21)	0,44 (1,15)	-0,41 (0,09)	51/87 (58,62)	0,76 (2,00)	-0,21 (0,10)	-0,21 [-0,48; 0,07] 0,1410	-0,13 [-0,42; 0,16]

Score	Fedratinib 400 mg			Placebo			Fedratinib 400 mg vs. Placebo	
	Pat. mit Wert zum Ende von Zyklus 6 / Pat. mit Wert zu Baseline n/N (%)	MW (SD) zu Baseline	LS-Mean (SE) Veränderung	Pat. mit Wert zum Ende von Zyklus 6 / Pat. mit Wert zu Baseline n/N (%)	MW (SD) zu Baseline	LS-Mean (SE) Veränderung	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
Ungewollter Gewichtsverlust	66/93 (70,97)	3,52 (3,41)	-2,70 (0,24)	50/87 (57,47)	3,97 (3,66)	-1,41 (0,27)	-1,29 [-2,00; -0,58] 0,0005	-0,36 [-0,66; -0,07]
Gesamt-Lebensqualität	66/93 (70,97)	3,87 (2,41)	-0,30 (0,25)	51/86 (59,30)	4,30 (2,53)	0,23 (0,29)	-0,53 [-1,29; 0,23] 0,1703	-0,21 [-0,51; 0,08]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population anhand der für die Auswertung des MPN-SAF geeigneten Population (MPN-SAF HRQoL-evaluable Population), definiert als alle Patienten der ITT-Population mit einem Wert für mindestens 9 der 18 Items des MPN-SAF zu Baseline.								
ANCOVA mit der Veränderung vom Baseline-Wert als abhängige Variable und Baseline-Wert sowie Behandlungsgruppe als Kovariaten. Imputation fehlender Werte: LOCF								
ANCOVA = Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance); ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward; LS-Mean = Kleinste-Quadrate-Mittelwert; LS-MWD = Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MPN-SAF: Myeloproliferative Neoplasms Symptom Assessment Form; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung (Standard Deviation); SE = Standardfehler (Standard Error); SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; TSS = Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score). Quelle: Celgene 2021c								

In der Studie JAKARTA zeigten sich mit Fedratinib verglichen mit der Kontrollgruppe in mehreren Items des MPN-SAF (Völlegefühl, Bauchschmerzen, abdominale Beschwerden, Inaktivität, Schlaflosigkeit, Nachtschweiß, ungewollter Gewichtsverlust) statistisch signifikante Vorteile bezüglich der Verbesserung in der Symptomlast zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline. Aus methodischer Sicht sind die Unterschiede jedoch nicht relevant, da das 95%-KI der SMD nach Hedges' g nicht vollständig außerhalb der Irrelevanzgrenze gemäß IQWiG-Methodenpapier liegt (IQWiG 2020).

Angaben zu den Rücklaufquoten je Erhebungszeitpunkt finden sich in Anhang 4-G.

Fatigue (BFI): Veränderung zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Fatigue (BFI): Veränderung zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline (ANCOVA) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Score	Fedratinib 400 mg			Placebo			Fedratinib 400 mg vs. Placebo	
	Pat. mit Wert zum Ende von Zyklus 6 / Pat. mit Wert zu Baseline n/N (%)	MW (SD) zu Baseline	LS-Mean (SE) Veränderung	Pat. mit Wert zum Ende von Zyklus 6 / Pat. mit Wert zu Baseline n/N (%)	MW (SD) zu Baseline	LS-Mean (SE) Veränderung	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
Globaler Fatigue-Score	63/92 (68,48)	3,88 (2,48)	-0,55 (0,21)	47/86 (54,65)	3,96 (2,39)	-0,43 (0,24)	-0,13 [-0,75; 0,50] 0,6914	-0,05 [-0,34; 0,24]
Ermüdung gerade jetzt	63/92 (68,48)	4,07 (2,78)	-0,57 (0,24)	47/86 (54,65)	4,16 (2,60)	-0,27 (0,28)	-0,30 [-1,04; 0,44] 0,4255	-0,11 [-0,40; 0,18]
Übliche Ermüdung in den letzten 24 Stunden	63/92 (68,48)	4,21 (2,71)	-0,49 (0,24)	47/86 (54,65)	4,27 (2,44)	-0,36 (0,27)	-0,14 [-0,86; 0,58] 0,7081	-0,05 [-0,35; 0,24]
Stärkste Ermüdung in den letzten 24 Stunden	63/92 (68,48)	5,11 (2,98)	-0,72 (0,26)	47/86 (54,65)	4,98 (2,80)	-0,32 (0,30)	-0,40 [-1,20; 0,40] 0,3265	-0,14 [-0,43; 0,16]
Allgemeine Aktivität	63/92 (68,48)	4,12 (2,99)	-0,67 (0,25)	47/85 (55,29)	3,99 (2,82)	-0,48 (0,29)	-0,18 [-0,95; 0,58] 0,6323	-0,06 [-0,36; 0,23]
Stimmung	62/92 (67,39)	3,28 (2,73)	-0,57 (0,25)	47/85 (55,29)	3,62 (2,95)	-0,30 (0,29)	-0,27 [-1,03; 0,49] 0,4823	-0,09 [-0,39; 0,20]
Gehvermögen	63/91 (69,23)	3,88 (2,93)	-0,84 (0,27)	47/85 (55,29)	3,79 (2,87)	-0,80 (0,31)	-0,04 [-0,86; 0,78] 0,9197	-0,01 [-0,31; 0,28]
Normale Arbeit	63/92 (68,48)	4,27 (3,19)	-0,59 (0,25)	46/85 (54,12)	4,32 (2,79)	-0,98 (0,30)	0,39 [-0,39; 1,17] 0,3253	0,13 [-0,16; 0,42]
Beziehung zu anderen Menschen	63/92 (68,48)	2,62 (2,76)	-0,20 (0,25)	47/85 (55,29)	2,76 (2,89)	-0,16 (0,29)	-0,04 [-0,80; 0,72] 0,9204	-0,01 [-0,31; 0,28]
Lebensfreude	62/92 (67,39)	3,38 (3,15)	-0,31 (0,27)	47/85 (55,29)	3,86 (3,20)	-0,29 (0,32)	-0,02 [-0,85; 0,81] 0,9588	-0,01 [-0,30; 0,29]

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population anhand der für die Auswertung des BFI geeigneten Population (BFI HRQoL-evaluable Population), definiert als alle Patienten der ITT-Population mit Baseline-Wert für den globalen Fatigue-Score.
ANCOVA mit der Veränderung vom Baseline-Wert als abhängige Variable und Baseline-Wert sowie Behandlungsgruppe als Kovariaten.
Imputation fehlender Werte: LOCF.

Score	Fedratinib 400 mg			Placebo			Fedratinib 400 mg vs. Placebo	
	Pat. mit Wert zum Ende von Zyklus 6 / Pat. mit Wert zu Baseline n/N (%)	MW (SD) zu Baseline	LS-Mean (SE) Veränderung	Pat. mit Wert zum Ende von Zyklus 6 / Pat. mit Wert zu Baseline n/N (%)	MW (SD) zu Baseline	LS-Mean (SE) Veränderung	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
ANCOVA = Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance); BFI = Brief Fatigue Inventory; ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward; LS-Mean = Kleinste-Quadrate-Mittelwert; LS-MWD = Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung (Standard Deviation); SE = Standardfehler (Standard Error); SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; TSS = Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score). Quelle: Celgene 2021c								

In der Studie JAKARTA zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Fedratinib- und der Kontrollgruppe bezüglich der Veränderung in der Fatigue zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline, weder in einzelnen Items des BFI noch im globalen Fatigue-Score.

Angaben zu den Rücklaufquoten je Erhebungszeitpunkt finden sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Mit JAKARTA liegt nur eine relevante Studie vor, sodass Meta-Analysen nicht möglich sind.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie JAKARTA sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1)

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.3 Endpunkt Morbidität: Gesundheitszustand – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
JAKARTA	<p>Der Gesundheitszustand wird auf Basis der visuellen Analogskala (VAS) des Lebensqualitäts-Fragebogens EQ-5D anhand der folgenden Hauptanalyse dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustandes um ≥ 7 mm auf der EQ-5D-VAS <p>Zudem werden ergänzende Analysen und Sensitivitätsanalysen gezeigt.</p> <p><u>Hauptanalyse: Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustandes um ≥ 7 mm auf der EQ-5D-VAS</u></p> <p>Die EQ-5D-VAS ist ein valides und anerkanntes Instrument zur Bestimmung des allgemeinen Gesundheitszustandes und umfasst einen Wertebereich von 0 (schlimmster vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 mm. Eine Reduktion der Werte bedeutet eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes. Eine Veränderung um 7 mm gilt als minimale klinisch relevante Differenz (MID), die Analyse zur Veränderung um 10 mm wird als Sensitivitätsanalyse dargestellt. Der Endpunkt wurde zu Baseline und zum Ende von Zyklus 6 erhoben.</p> <p>Die Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustandes um ≥ 7 mm auf der EQ-5D-VAS wurde mit der Kaplan-Meier-Methode (unstratifiziert) bestimmt.</p> <p><u>Darstellung:</u> Dargestellt wird für jede Behandlungsgruppe die Anzahl der Patienten, Anzahl und Anteil der Patienten mit Verbesserung um ≥ 7 mm gegenüber Baseline, Anzahl und Anteil der Patienten mit Zensurierung sowie die mediane Zeit bis zum Ansprechen (Verbesserung um ≥ 7 mm gegenüber Baseline) in Wochen mit 95%-KI. Für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen wird der p-Wert sowie die Hazard-Ratio (HR) gemäß Cox-Regressionsmodell mit Behandlungsarm und Baseline-Wert als Kovariaten dargestellt. Zudem wird jeweils die dazugehörige Kaplan-Meier-Kurve gezeigt.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> 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><u>Zensurierung/Imputation:</u> Fehlende Werte nach Baseline wurden als keine Verbesserung gewertet. Patienten ohne Verbesserung und Patienten mit fehlendem Follow-up wurden zum letzten Zeitpunkt, für den ein Wert vorliegt, zensiert.</p> <p><i>Sensitivitätsanalyse:</i> <i>Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustandes um ≥ 10 mm auf der EQ-5D-VAS</i> <i>Analyse analog zur Hauptanalyse</i></p> <p><u>Ergänzende Analyse EQ-5D-VAS: Veränderung zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline</u></p> <p>Die Veränderung des Gesundheitszustandes wurde mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline mit der Veränderung vom Baseline-Wert als abhängige Variable und Baseline-Wert sowie Behandlungsgruppe als Kovariaten analysiert.</p> <p><u>Darstellung:</u> Dargestellt wird für jede Behandlungsgruppe die Zahl der Patienten, die Zahl der Patienten mit imputierten Werten, der Mittelwert mit Standardabweichung zu Baseline und die Veränderung gegenüber Baseline (LS-Mean mit Standardfehler und 95%-KI); für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen die Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (LS-MWD) mit 95%-KI und p-Wert sowie die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) nach</p>

	Hedges' g mit 95%-KI. Da nur ein Zeitpunkt nach Baseline ausgewertet wurde, wird der Verlauf über die Zeit nicht grafisch dargestellt. <u>Zensierung/Imputation:</u> Fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert.
ANCOVA: Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance); EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS-Mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least Square Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: visuelle Analogskala	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
JAKARTA	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch ^a
a: Der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt unter 95 %. Somit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkte als hoch zu erachten.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in der Studie JAKARTA als niedrig eingestuft.

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die primäre Analyse (Time-to-Event-Analyse) erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt jedoch unter 95 %, sodass ein hohes Verzerrungspotential nicht ausgeschlossen werden kann. Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Hauptanalyse: Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustandes um 7 mm auf der EQ-5D-VAS

Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Time-to-Event-Analyse, Endpunkt Gesundheitszustand: Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustandes um ≥ 7 mm auf der EQ-5D-VAS aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fedratinib 400 mg				Placebo				Fedratinib 400 mg vs. Placebo	
N	Pat. mit Event n (%)	Pat. mit Zens. n (%)	Zeit bis zum Event in Wochen ^a Median [95%-KI]	N	Pat. mit Event n (%)	Pat. mit Zens. n (%)	Zeit bis zum Event in Wochen ^a Median [95%-KI]	P-Wert ^b	Hazard-Ratio ^b [95%-KI]
Hauptanalyse: Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 7 mm gegenüber Baseline									
91	29 (31,9)	62 (68,1)	25,0 [24,3; 25,7]	88	21 (23,9)	67 (76,1)	24,7 [24,3; 26,9]	0,7104	1,116 [0,626; 1,990]
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.									
a: Geschätzt mittels der Kaplan-Meier-Methode (unstratifiziert)									
b: Cox-Regressionsmodell mit Behandlungsarm und Baseline-Wert als Kovariaten									
EQ-5D = EuroQol 5 Dimensions; ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; VAS = visuelle Analogskala. Quelle: Celgene 2021c									

In der Studie JAKARTA betrug mit Fedratinib die mediane Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustandes um mindestens 7 mm auf der EQ-5D-VAS mit Fedratinib 25,0 Wochen (95%-KI: [24,3; 25,7]) und in der Kontrollgruppe 24,7 Wochen (95%-KI: [24,3; 26,9]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant mit einer HR von 1,116 (95%-KI: [0,626; 1,990]). Die Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-22 dargestellt.

Angaben zu den Rücklaufquoten je Erhebungszeitpunkt finden sich in Anhang 4-G.

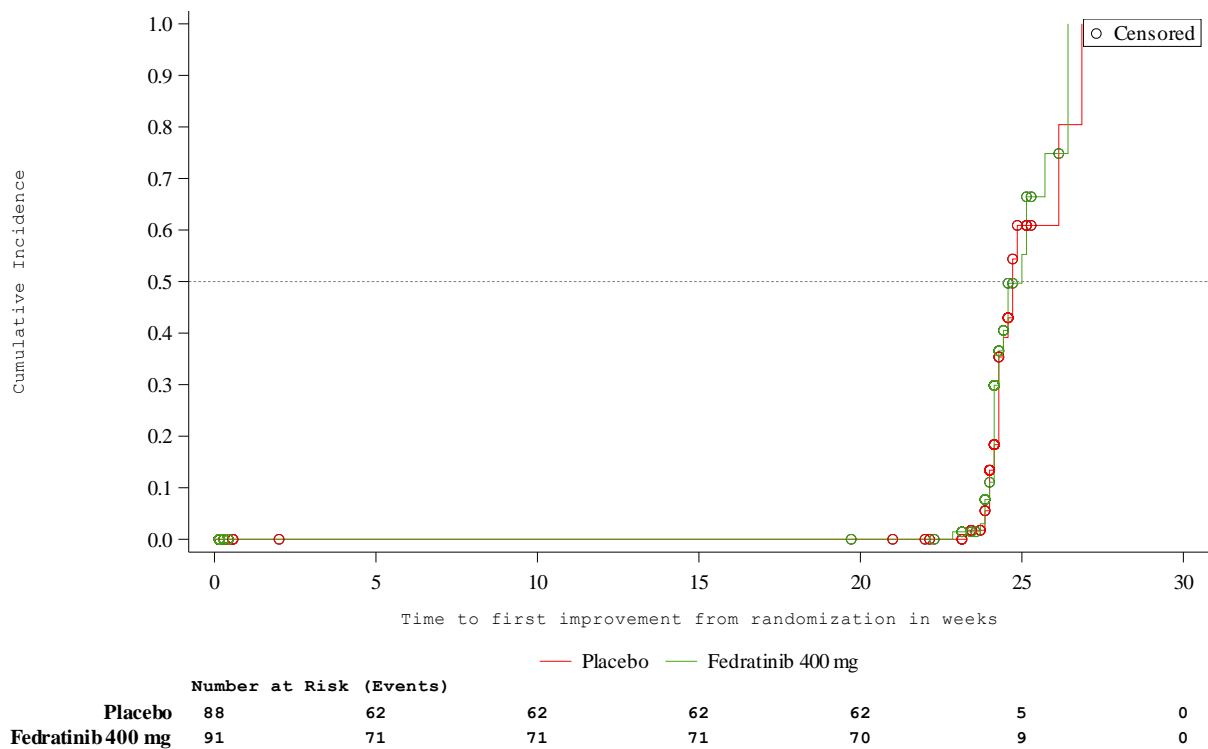


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitszustand: Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustandes um ≥ 7 mm auf der EQ-5D-VAS (Hauptanalyse) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sensitivitätsanalyse

Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustandes um ≥ 10 mm auf der EQ-5D-VAS

Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Time-to-Event-Analyse, Endpunkt Gesundheitszustand: Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustandes um ≥ 10 mm auf der EQ-5D-VAS (Sensitivitätsanalyse) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fedratinib 400 mg				Placebo				Fedratinib 400 mg vs. Placebo	
N	Pat. mit Event n (%)	Pat. mit Zens. n (%)	Zeit bis zum Event in Wochen ^a Median [95%-KI]	N	Pat. mit Event n (%)	Pat. mit Zens. n (%)	Zeit bis zum Event in Wochen ^a Median [95%-KI]	P-Wert ^b	Hazard-Ratio ^b [95%-KI]
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 mm gegenüber Baseline									
91	28 (30,8)	63 (69,2)	25,0 [24,3; 25,7]	88	20 (22,7)	68 (77,3)	24,7 [24,3; 26,9]	0,6818	1,132 [0,626; 2,047]

Fedratinib 400 mg				Placebo				Fedratinib 400 mg vs. Placebo	
N	Pat. mit Event n (%)	Pat. mit Zens. n (%)	Zeit bis zum Event in Wochen ^a Median [95%-KI]	N	Pat. mit Event n (%)	Pat. mit Zens. n (%)	Zeit bis zum Event in Wochen ^a Median [95%-KI]	P-Wert ^b	Hazard-Ratio ^b [95%-KI]
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.									
a: Geschätzt mittels der Kaplan-Meier-Methode (unstratifiziert)									
b: Cox-Regressionsmodell mit Behandlungsarm und Baseline-Wert als Kovariaten									
EQ-5D = EuroQol 5 Dimensions; ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; VAS = visuelle Analogskala. Quelle: Celgene 2021c									

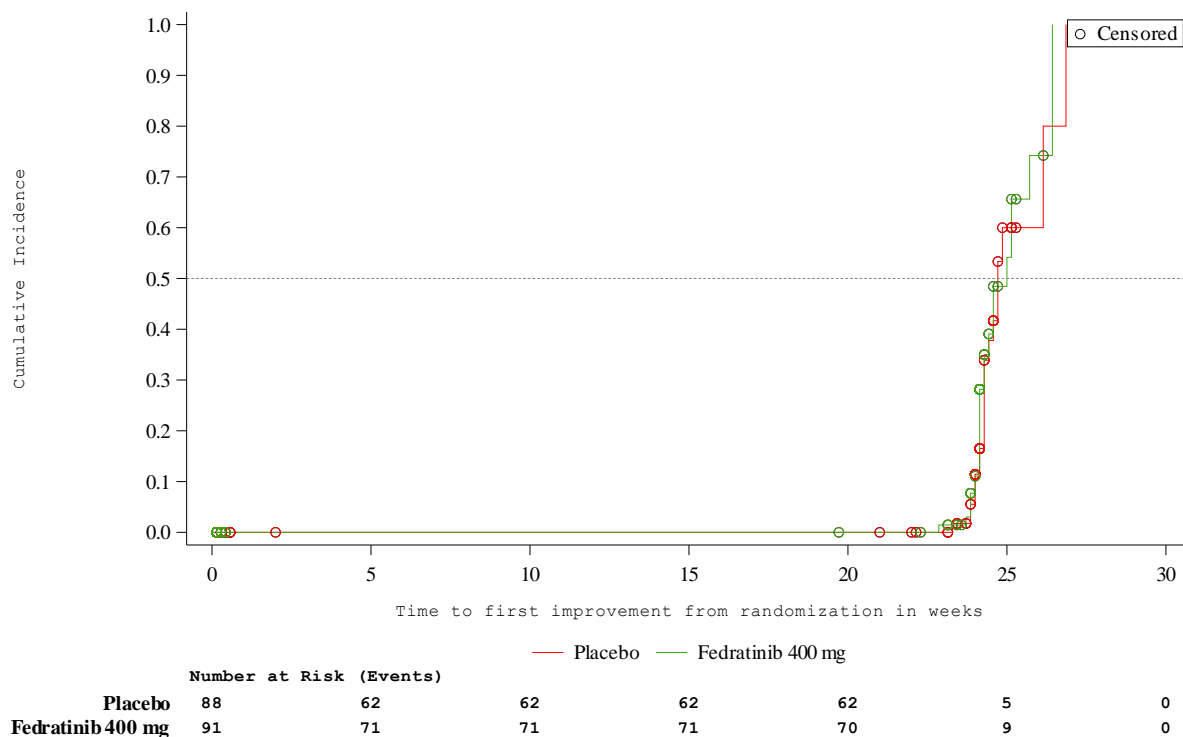


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitszustand: Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustandes um ≥ 10 mm auf der EQ-5D-VAS (Sensitivitätsanalyse) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der Sensitivitätsanalyse (Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustandes um ≥ 10 mm auf der EQ-5D-VAS) zeigt sich ebenso wie in der Hauptanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Sensitivitätsanalyse bestätigt somit die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Ergänzende Analyse: EQ-5D-VAS, Veränderung zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS): Veränderung zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline (ANCOVA) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fedratinib 400 mg				Placebo				Fedratinib 400 mg vs. Placebo	
N	Pat. mit Imputation n (%)	MW (SD) zu Baseline	LS-Mean (SE) Veränderung gegenüber Baseline	N	Pat. mit Imputation n (%)	MW (SD) zu Baseline	LS-Mean (SE) Veränderung gegenüber Baseline	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), Änderung gegenüber Baseline (ANCOVA zum Ende von Zyklus 6)									
91	20 (21,98)	61,34 (22,18)	6,19 (1,98)	88	26 (29,55)	62,51 (21,23)	0,06 (2,12)	6,19 [0,38; 11,87] 0,0368	0,28 [-0,01; 0,57]
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. ANCOVA mit der Veränderung vom Baseline-Wert als abhängige Variable und Baseline-Wert sowie Behandlungsgruppe als Kovariaten. Imputation fehlender Werte mittels LOCF.									
ANCOVA = Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance); EQ-5D = EuroQol 5 Dimensions; ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward; LS-Mean = Kleinste-Quadrate-Mittelwert; LS-MWD = Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; VAS = visuelle Analogskala. Quelle: Celgene 2021c									

In der Studie JAKARTA zeigte sich zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline mit Fedratinib im Mittel eine Verbesserung des Gesundheitszustandes mit einem LS-Mean von 6,19 mm, in der Kontrollgruppe zeigte sich eine leichte Verbesserung mit einem LS-Mean von 0,06 mm. Die Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz betrug 6,19 mm (95%-KI: [0,38; 11,87]; p = 0,0368). Die standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g beträgt 0,28 (95%-KI: [-0,01; 0,57]). Da das 95%-KI den Nullwert überstreicht, besteht kein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Mit JAKARTA liegt nur eine relevante Studie vor, sodass Meta-Analysen nicht möglich sind.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie JAKARTA sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1)

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.4 Endpunkt Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
JAKARTA	<p>Die unerwünschten Ereignisse werden als Time-to-Event-Analysen wie folgt dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Auftreten des ersten UE • Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschte Ereignisses (SUE) • Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) • Zeit bis zum Auftreten eines UE, die zum Therapieabbruch führte • Zeit bis zum Auftreten des ersten UE von speziellem Interesse (UESI), jeweils differenziert nach Schweregrad (insgesamt; schwerwiegend; schwer, d.h. NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) <ul style="list-style-type: none"> ○ Potentielle Wernicke-Enzephalopathie: Alle Anzeichen und Symptome, die einen Verdacht auf Wernicke-Enzephalopathie oder Thiamin-Defizienz begründen können ○ SMQ Blutungen (eng) ○ SMQ Blutungen (breit) ○ Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie ○ Anämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 (PT Anämie oder Hämoglobin vermindert) ○ Thrombozytopenie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 (Thrombozytenzahl $< 25 \times 10^9/l$) ○ ALT, AST oder Bilirubin im Blut erhöht, NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 ○ Hyperamylasämie oder Hyperlipasämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 ○ Sekundäre Malignome • Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach MedDRA SOC und PT (UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe auftraten) • Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden UE nach MedDRA SOC und PT (SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe auftraten) • Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE nach MedDRA SOC und PT (UE, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe auftraten) • UE, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA SOC und PT: Deskriptive Darstellung (Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis) <p>Alle UE wurden 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. Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA, Version 20.1, mit Einteilung in Schweregrade gemäß NCI CTCAE, Version 4.03.</p> <p>Die UE wurden jeweils mit einer Time-to-Event-Analyse nach der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet, da sich die mediane Expositionszeit gegenüber über Studienmedikation zwischen den beiden Studienarmen erheblich unterscheidet (Fedratinib: 62,1 Wochen, Placebo: 24,0 Wochen).</p> <p><u>Darstellung:</u> Dargestellt wird für jede Behandlungsgruppe jeweils die Anzahl der Patienten, die Anzahl und der Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis, Anzahl und Anteil der Patienten mit Zensurierung sowie die mediane Zeit bis zum Auftreten des jeweiligen UE in Wochen mit 95%-KI. Für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen wird die Hazard-</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Ratio (HR) mit 95%-KI sowie der p-Wert des Log-Rank-Tests dargestellt. Zudem wird jeweils die dazugehörige Kaplan-Meier-Kurve gezeigt (für UESI und UE nach SOC und PT in Anhang 4-G). Die UE, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA SOC und PT werden deskriptiv dargestellt (Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis).</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, also aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.</p> <p><u>Imputation/Zensierung:</u> Patienten ohne das interessierende UE und Patienten mit fehlendem Follow-up wurden zum letzten Zeitpunkt mit verfügbarer Information zensiert.</p> <p>Sensitivitätsanalyse: Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses unter Ausschluss von Progressionstermen Die Analyse in den Hauptkategorien der UE – jegliche UE, schwerwiegende UE, schwere UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) sowie UE, die zum Therapieabbruch führten – erfolgte auch unter Ausschluss von Termen, die eine Krankheitsprogression anzeigen (MedDRA-PT „Krankheitsprogression“ und „Myelofibrose“).</p>
<p>ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities); NCI: National Cancer Institute; PT: MedDRA Preferred Term; SOC: MedDRA System Organ Class; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Events; UE: unerwünschte Ereignisse; UESI: unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
JAKARTA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in der Studie JAKARTA als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. In die Analyse wurden alle Patienten der Sicherheitspopulation eingeschlossen, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Es lag ein

a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Unerwünschte Ereignisse, Übersicht

Tabelle 4-38: Ergebnisse der Time-to-Event-Analysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Fedratinib 400 mg		Placebo		Fedratinib 400 mg vs. Placebo	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median ^a [95-%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median ^a [95-%-KI]	Hazard-Ratio ^b [95-%-KI]	p-Wert ^b
Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses					
95/96 (99,0)	1,00 [1,00; 2,00]	89/95 (93,7)	20,00 [15,00; 29,00]	2,44 [1,79; 3,33]	< 0,0001
Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses					
20/96 (20,8)	n.b.	22/95 (23,2)	n.b.	0,84 [0,46; 1,54]	0,5698
Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3)					
52/96 (54,2)	115,00 [60,00; n.b.]	35/95 (36,8)	n.b. [168,00; n.b.]	1,67 [1,09; 2,57]	0,0178
Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führte					
13/96 (13,5)	n.b.	8/95 (8,4)	n.b.	1,41 [0,58; 3,42]	0,4511
a: in Tagen b: Log-Rank-Test Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population.					
KI = Konfidenzintervall; n.b. = nicht berechenbar; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Quelle: Celgene 2021d					

Sensitivitätsanalyse: Unerwünschte Ereignisse (unter Ausschluss von Progressionstermen)

Tabelle 4-39: Ergebnisse der Time-to-Event-Analysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse unter Ausschluss von Progressionstermen (Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses unter Ausschluss von Progressionstermen) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Fedratinib 400 mg		Placebo		Fedratinib 400 mg vs. Placebo	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median ^a [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median ^a [95%-KI]	Hazard-Ratio ^b [95%-KI]	p-Wert ^b
Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses (unter Ausschluss von Progressionstermen)					
95/96 (99,0)	1,00 [1,00; 2,00]	89/95 (93,7)	20,00 [15,00; 29,00]	2,44 [1,79; 3,33]	< 0,0001
Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (unter Ausschluss von Progressionstermen)					
19/96 (19,8)	n.b.	22/95 (23,2)	n.b.	0,80 [0,43; 1,47]	0,4648
Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) (unter Ausschluss von Progressionstermen)					
52/96 (54,2)	115,00 [60,00; n.b.]	35/95 (36,8)	n.b. [168,00; n.b.]	1,67 [1,09; 2,57]	0,0178
Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führte (unter Ausschluss von Progressionstermen)					
13/96 (13,5)	n.b.	8/95 (8,4)	n.b.	1,41 [0,58; 3,42]	0,4511
a: in Tagen b: Log-Rank-Test Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population.					
KI = Konfidenzintervall; n.b. = nicht berechenbar; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Quelle: Celgene 2021d					

In der Studie JAKARTA trat mit Fedratinib bei 99,0 % und mit Placebo bei 93,7 % der Patienten mindestens ein UE auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines UE betrug mit Fedratinib 1,00 Tag (95%-KI: [1,00; 2,00]), mit Placebo 20,00 Tage (95%-KI: [15,00; 29,00]). Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Fedratinib mit einer HR von 2,44 (95%-KI: [1,79; 3,33]; $p < 0,0001$).

Schwerwiegende UE ereigneten sich mit Fedratinib bei 20,8 % und mit Placebo bei 23,2 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden UE wurde nicht erreicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant mit einer HR von 0,84 (95%-KI: [0,46; 1,54]; $p = 0,5698$). Bei einem der mit Fedratinib behandelten Patienten waren die aufgetretenen schwerwiegenden UE der Krankheitsprogression zuzuschreiben, unter Ausschluss von Progressionstermen ergibt sich eine HR von 0,80 (95%-KI: [0,43; 1,47]; $p = 0,4648$; vgl. Tabelle 4-38 und Tabelle 4-39).

Schwere UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) traten bei mit Fedratinib bei 54,2 % und mit Placebo bei 36,8 % der Patienten auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE betrug mit Fedratinib 115,00 Tage (95%-KI: [60,00; n.b.]) und kann für die Placebogruppe nicht berechnet werden. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Fedratinib, jedoch in geringem Ausmaß; die HR beträgt 1,67 (95%-KI: [1,09; 2,57]; $p = 0,0178$).

UE, die zum Therapieabbruch führten, ereigneten sich mit Fedratinib bei 13,5 % und mit Placebo bei 8,4 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führte, kann nicht berechnet werden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant mit einer HR von 1,41 (95%-KI: [0,58; 3,42]; $p = 0,4511$).

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-24 bis Abbildung 4-27 dargestellt. Für die Sensitivitätsanalysen der UE unter Ausschluss von Progressionstermen finden sich die Kaplan-Meier-Kurven in Anhang 4-G.

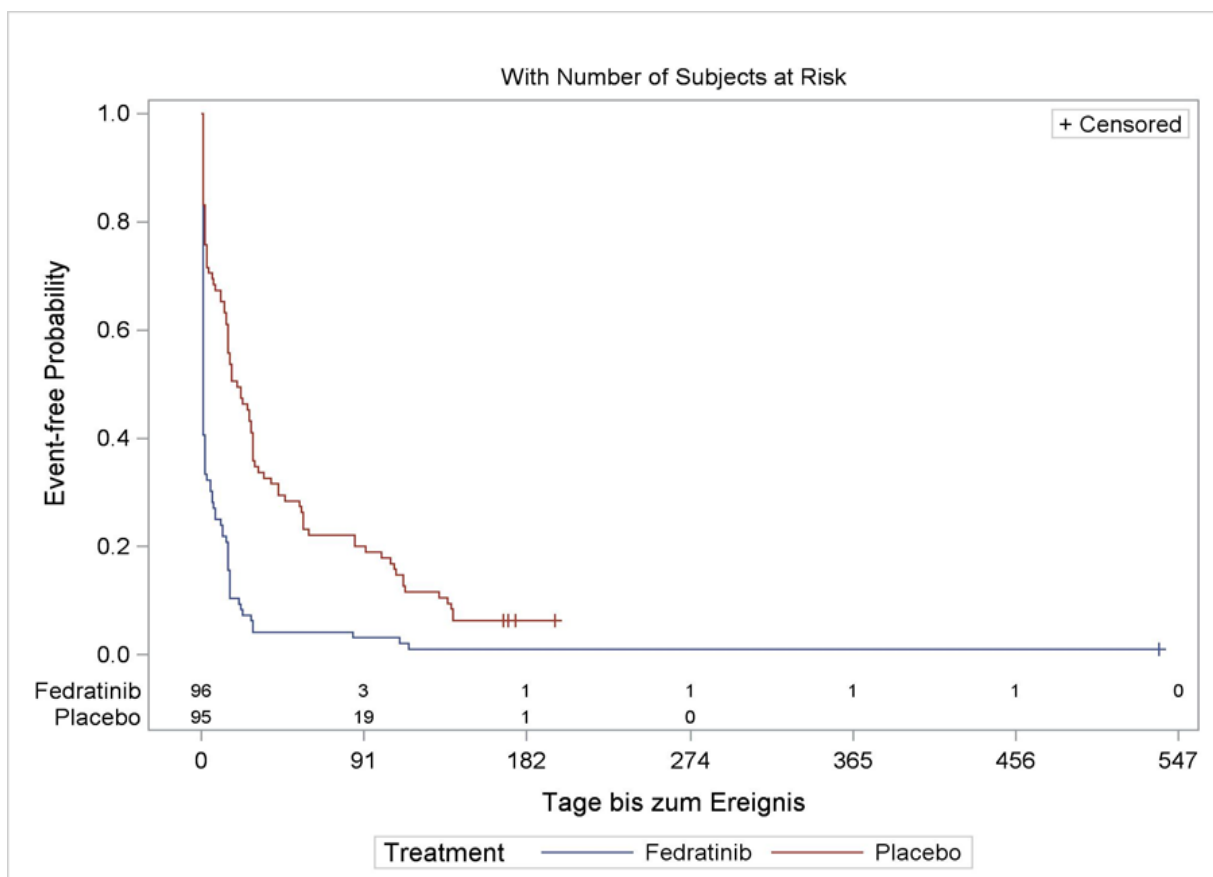


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

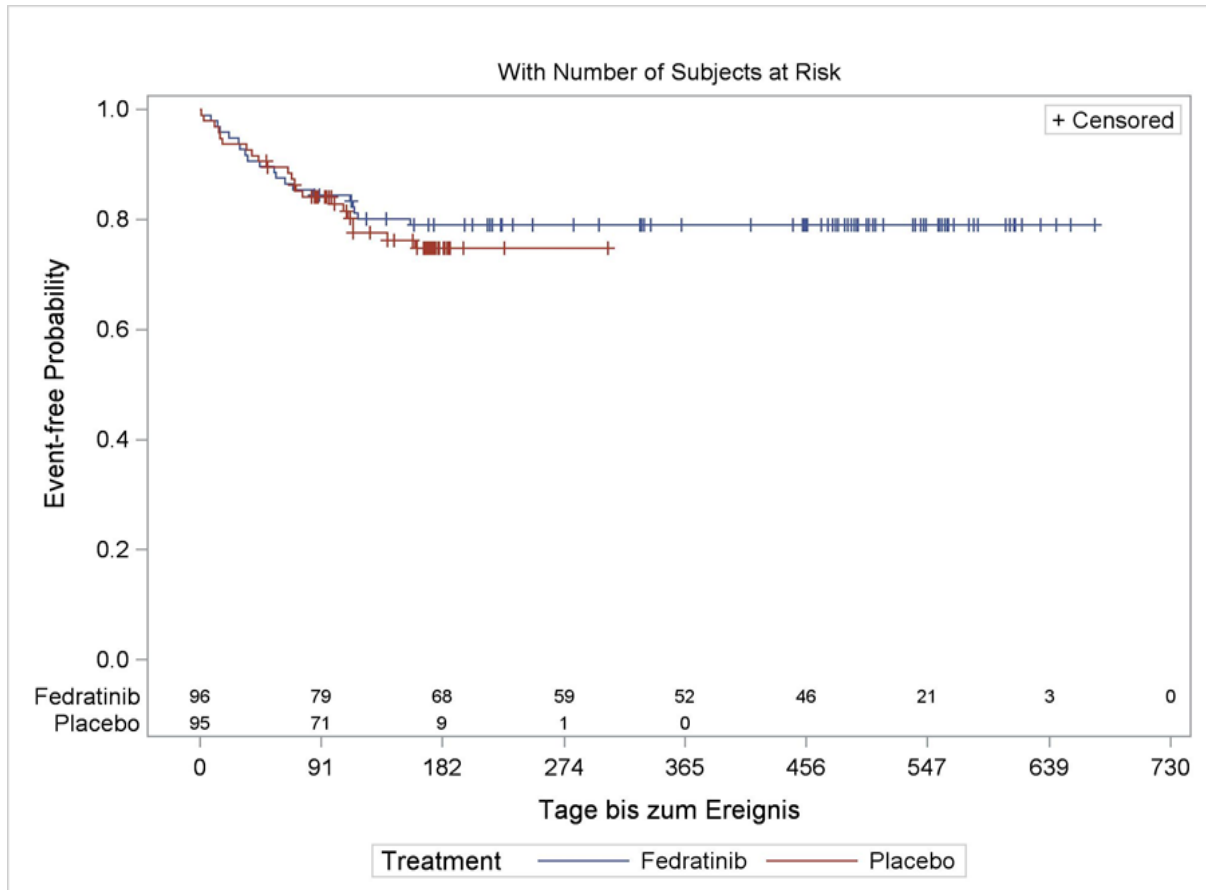


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

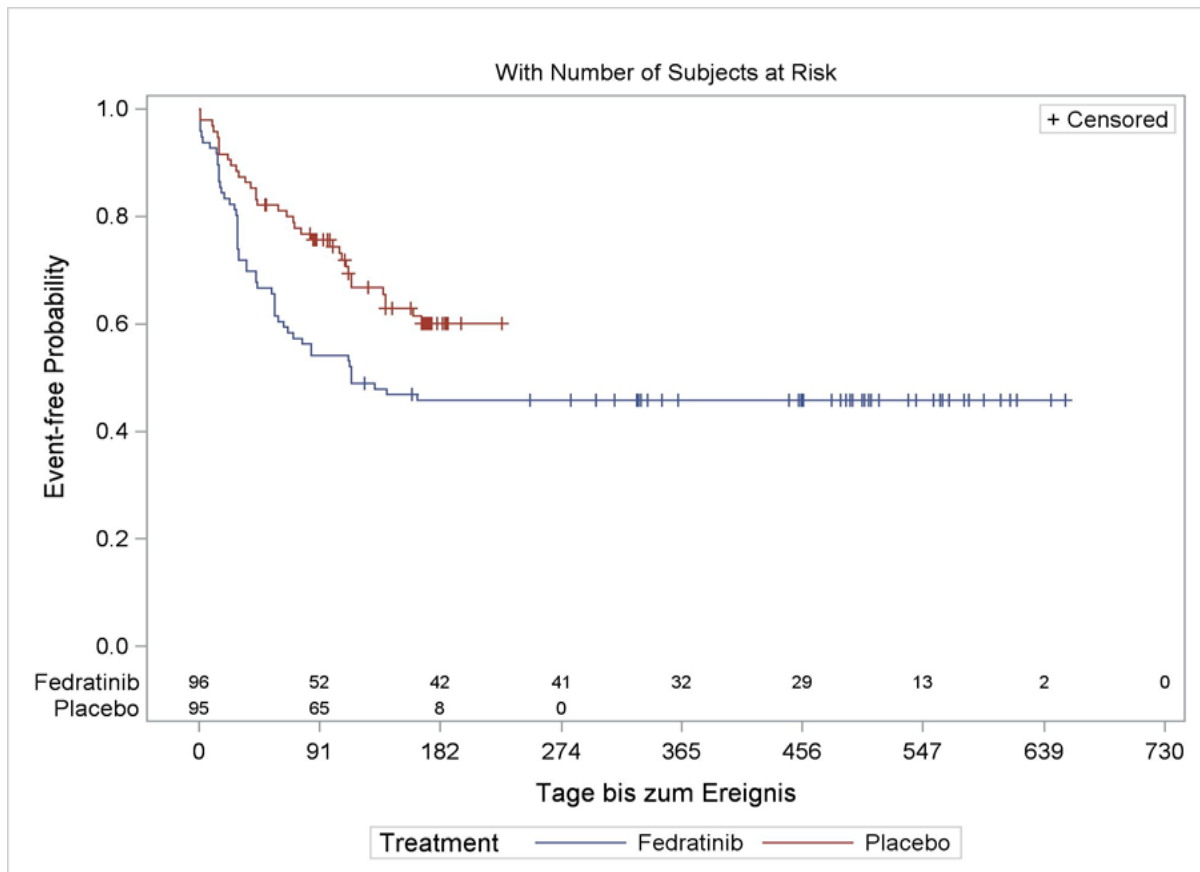


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

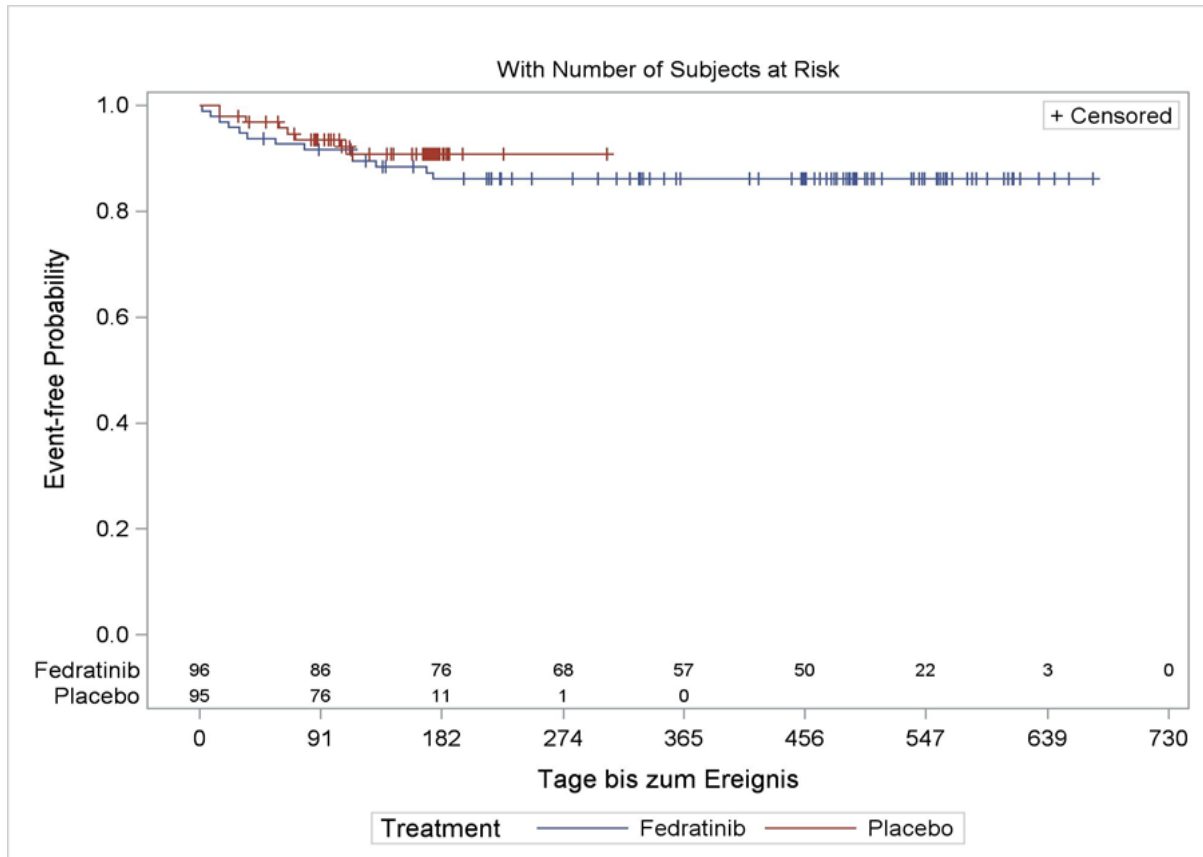


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führte, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)

Tabelle 4-40: Ergebnisse der Time-to-Event-Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse (UESI) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Schweregrad	Fedratinib 400 mg		Placebo		Fedratinib 400 mg vs. Placebo	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median ^a [95-%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median ^a [95-%-KI]	Hazard-Ratio ^b [95-%-KI]	p-Wert ^b
UESI Zeit bis zum Auftreten der ersten potentiellen Wernicke-Enzephalopathie						
Insgesamt	10/96 (10,4)	n.b.	4/95 (4,2)	n.b.	2,39 [0,75; 7,63]	0,1288
Schwerwiegend	0/96 (0,0)	n.b.	0/95 (0,0)	n.b.	NA [n.b.; n.b.]	NA
Schwer (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3)	1/96 (1,0)	n.b.	0/95 (0,0)	n.b.	29281531,00 [0,00; n.b.]	0,3198
UESI Zeit bis zum Auftreten der ersten Blutung (SMQ Blutungen, enge Definition)						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Schweregrad	Fedratinib 400 mg		Placebo		Fedratinib 400 mg vs. Placebo	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median ^a [95-%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median ^a [95-%-KI]	Hazard-Ratio ^b [95-%-KI]	p-Wert ^b
Insgesamt	0/96 (0,0)	n.b.	0/95 (0,0)	n.b.	NA [n.b.; n.b.]	NA
Schwerwiegend	0/96 (0,0)	n.b.	0/95 (0,0)	n.b.	NA [n.b.; n.b.]	NA
Schwer (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3)	0/96 (0,0)	n.b.	0/95 (0,0)	n.b.	NA [n.b.; n.b.]	NA
UESI Zeit bis zum Auftreten der ersten Blutung (SMQ Blutungen, breite Definition)						
Insgesamt	1/96 (1,0)	n.b.	0/95 (0,0)	n.b.	n.b. [0,00; n.b.]	0,3224
Schwerwiegend	0/96 (0,0)	n.b.	0/95 (0,0)	n.b.	NA [n.b.; n.b.]	NA
Schwer (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3)	1/96 (1,0)	n.b.	0/95 (0,0)	n.b.	n.b. [0,00; n.b.]	0,3224
UESI Zeit bis zum Auftreten der ersten Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie						
Insgesamt	21/96 (21,9)	n.b.	18/95 (18,9)	n.b.	1,11 [0,59; 2,08]	0,7519
Schwerwiegend	9/96 (9,4)	n.b.	8/95 (8,4)	n.b.	1,00 [0,38; 2,59]	0,9948
Schwer (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3)	8/96 (8,3)	n.b.	8/95 (8,4)	n.b.	0,90 [0,34; 2,39]	0,8290
UESI Zeit bis zum Auftreten der ersten Anämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4						
Insgesamt (Grad 3 oder 4)	30/96 (31,2)	n.b.	7/95 (7,4)	n.b.	4,48 [1,97; 10,21]	< 0,0001
Schwerwiegend	2/96 (2,1)	n.b.	1/95 (1,1)	n.b.	1,97 [0,18; 21,74]	0,5720
UESI Zeit bis zum Auftreten des ersten Thrombozytopenie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4						
Insgesamt (Grad 3 oder 4)	6/96 (6,2)	n.b.	6/95 (6,3)	n.b.	0,81 [0,26; 2,57]	0,7251
Schwerwiegend	0/96 (0,0)	n.b.	0/95 (0,0)	n.b.	NA [n.b.; n.b.]	NA
UESI Zeit bis zum Auftreten der ersten Erhöhung von ALT, AST oder Bilirubin im Blut vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4						
Insgesamt (Grad 3 oder 4)	1/96 (1,0)	n.b.	3/95 (3,2)	n.b.	0,31 [0,03; 2,98]	0,2831
Schwerwiegend	0/96 (0,0)	n.b.	3/95 (3,2)	n.b.	0,00 [0,00; n.b.]	0,0679
UESI Zeit bis zum Auftreten der ersten Hyperamylasämie oder Hyperlipasämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4						
Insgesamt (Grad 3 oder 4)	3/96 (3,1)	n.b.	1/95 (1,1)	n.b.	2,96 [0,31; 28,44]	0,3243
Schwerwiegend	1/96 (1,0)	n.b.	0/95 (0,0)	n.b.	29281531,00 [0,00; n.b.]	0,3198
UESI Zeit bis zum Auftreten der ersten sekundären Malignität						
Insgesamt	0/96 (0,0)	n.b.	5/95 (5,3)	n.b.	0,00 [0,00; n.b.]	0,0154
Schwerwiegend	0/96 (0,0)	n.b.	3/95 (3,2)	n.b.	0,00 [0,00; n.b.]	0,0611

Schweregrad	Fedratinib 400 mg		Placebo		Fedratinib 400 mg vs. Placebo	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median ^a [95-%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median ^a [95-%-KI]	Hazard-Ratio ^b [95-%-KI]	p-Wert ^b
Schwer (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3)	0/96 (0,0)	n.b.	3/95 (3,2)	n.b.	0,00 [0,00; n.b.]	0,0514
a: in Tagen b: Log-Rank-Test Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 20.1 genutzt.						
ALT = Alaninaminotransferase, AST = Aspartataminotransferase; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NA = nicht verfügbar; n.b. = nicht berechenbar; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; SMQ = Standardised MedDRA Query; UESI = Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse. Quelle: Celgene 2021d						

Das UESI Potentielle Wernicke-Enzephalopathie beschreibt alle Verdachtsfälle mit Zeichen oder Symptomen, die auf Wernicke-Enzephalopathie hindeuten können. Das UESI trat mit Fedratinib bei zehn Patienten (10,4 %) und mit Placebo bei vier Patienten (4,2 %) auf, war aber nur bei einem der mit Fedratinib behandelten Patienten von Grad ≥ 3 und in keinem der Fälle schwerwiegend. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des UESI war jeweils noch nicht erreicht. Im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (UESI insgesamt: HR = 2,39; 95-%-KI: [0,75; 7,63]; p = 0,1288). In der Studie JAKARTA wurde bei keinem der fachinformationskonform mit Fedratinib (400 mg) behandelten Patienten eine Wernicke-Enzephalopathie klinisch bestätigt (Celgene Corp. 2018b).

Auch bei den weiteren UESI zeigten sich in der Time-to-Event-Analyse zumeist keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Fedratinib und Placebo, die mediane Zeit bis zum Auftreten des UESI konnte jeweils nicht berechnet werden, weil die UESI nur bei wenigen Patienten auftraten. Nur beim UESI Anämie von NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 ergab sich ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Fedratinib mit einer HR von 4,48 (95-%-KI: [1,97; 10,21]; p < 0,0001).

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

Jegliche UE nach SOC und PT

Tabelle 4-41: Ergebnisse der Time-to-Event-Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses jeglichen Schweregrades nach MedDRA SOC (Inzidenz: $\geq 10\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

SOC	Fedratinib 400 mg		Placebo		Fedratinib 400 mg vs. Placebo	
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median ^a [95%-KI]	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median ^a [95%-KI]	Hazard-Ratio ^b [95%-KI]	p-Wert ^b
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	28/96 (29,2)	n.b.	32/95 (33,7)	n.b.	0,82 [0,49; 1,36]	0,4421
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	24/96 (25,0)	n.b.	18/95 (18,9)	n.b.	1,21 [0,65; 2,23]	0,5487
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	24/96 (25,0)	n.b.	15/95 (15,8)	n.b.	1,58 [0,83; 3,01]	0,1634
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	15/96 (15,6)	n.b.	6/95 (6,3)	n.b.	2,44 [0,94; 6,28]	0,0570
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	44/96 (45,8)	n.b. [113,00; n.b.]	23/95 (24,2)	n.b.	2,09 [1,26; 3,47]	0,0033
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	88/96 (91,7)	2,00 [1,00; 9,00]	47/95 (49,5)	136,00 [78,00; n.b.]	3,93 [2,72; 5,69]	< 0,0001
Erkrankungen des Nervensystems	25/96 (26,0)	n.b.	9/95 (9,5)	n.b.	2,96 [1,38; 6,35]	0,0034
Herzkrankungen	12/96 (12,5)	n.b.	10/95 (10,5)	n.b.	1,12 [0,48; 2,59]	0,7908
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	32/96 (33,3)	n.b.	26/95 (27,4)	n.b.	1,16 [0,69; 1,95]	0,5635
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	31/96 ^c (32,3)	n.b.	20/95 (21,1)	n.b.	1,54 [0,88; 2,71]	0,1281
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	21/96 (21,9)	n.b.	12/95 (12,6)	n.b.	1,74 [0,86; 3,55]	0,1197
Untersuchungen	39/96 (40,6)	n.b. [140,00; n.b.]	15/95 (15,8)	n.b.	2,86 [1,57; 5,18]	0,0003
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	16/96 (16,7)	n.b.	5/95 (5,3)	n.b.	3,04 [1,11; 8,31]	0,0226
<p>a: in Tagen b: Log-Rank-Test c: Für ein UE eines Patienten (PT Schwellung des Knöchels) wurde kein Startdatum berichtet, daher wurde dieses UE nicht in die TTE-Analyse aufgenommen.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 20.1 genutzt. Die Tabelle enthält nur diejenigen UE nach SOC, die in mindestens 10 % der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe beobachtet wurden.</p> <p>KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.b. = nicht berechenbar; SOC = MedDRA System Organ Class; UE = unerwünschtes Ereignis. Quelle: Celgene 2021d</p>						

In der Studie JAKARTA traten mit Fedratinib am häufigsten UE jeglichen Schweregrades auf, die der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zuzuordnen sind (bei 91,7 % der Patienten gegenüber 49,5 % der Patienten mit Placebo). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts betrug mit Fedratinib 2,00 Tage (95%-KI: [1,00; 9,00]), mit Placebo 136,00 Tage (95%-KI: [136,00; n.b.]). Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Fedratinib mit einer HR von 3,93 (95%-KI: [2,72; 5,69]; $p < 0,0001$). Um das Risiko der gastrointestinalen UE Übelkeit und Erbrechen zu verringern, wird in der Fachinformation eine prophylaktische Antiemese empfohlen, die bereits in aktuellen klinischen Studien zu Fedratinib angewendet wird und zusammen mit weiteren Maßnahmen wie Antidiarrhoika auf eine Reduktion der gastrointestinalen UE hindeutet (Celgene Europe B.V. 2021; Gupta et al. 2020b). Gastrointestinale UE sind somit gut handhabbar.

In einem Vergleich einer hochwirksamen aktiven Therapie mit Placebo sind Nachteile bei UE jeglichen Schweregrades zu erwarten. Weitere statistisch signifikante Nachteile für Fedratinib im Vergleich zu Placebo zeigten sich bei der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE jeglichen Schweregrades auch in weiteren SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR = 2,09; 95%-KI: [1,26; 3,47]; $p = 0,0033$), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (HR = 3,04; 95%-KI: [1,11; 8,31]; $p = 0,0226$), Untersuchungen (HR = 2,86; 95%-KI: [1,57; 5,18]; $p = 0,0003$), Erkrankungen des Nervensystems (HR = 2,96 (95%-KI: [1,38; 6,35]; $p = 0,0034$). Bei den weiteren UE nach SOC, die bei mindestens 10 % der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe auftraten, ergaben sich jedoch in der Time-to-Event-Analyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-42: Ergebnisse der Time-to-Event-Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses jeglichen Schweregrades nach MedDRA PT (Inzidenz: ≥ 10 % in mindestens einer Behandlungsgruppe) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

PT	Fedratinib 400 mg		Placebo		Fedratinib 400 mg vs. Placebo	
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median ^a [95%-KI]	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median ^a [95%-KI]	Hazard-Ratio ^b [95%-KI]	p-Wert ^b
Abdominalschmerz	12/96 (12,5)	n.b.	14/95 (14,7)	n.b.	0,81 [0,37; 1,75]	0,5899
Anämie	38/96 (39,6)	n.b. [132,00; n.b.]	13/95 (13,7)	n.b.	3,04 [1,62; 5,72]	0,0003
Diarrhoe	63/96 (65,6)	14,00 [5,00; 56,00]	15/95 (15,8)	n.b.	5,93 [3,36; 10,45]	< 0,0001
Erbrechen	37/96 (38,5)	n.b.	5/95 (5,3)	n.b.	8,64 [3,39; 22,02]	< 0,0001
Ermüdung	12/96 (12,5)	n.b.	9/95 (9,5)	n.b.	1,26 [0,53; 2,98]	0,6050

PT	Fedratinib 400 mg		Placebo		Fedratinib 400 mg vs. Placebo	
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median ^a [95-%-KI]	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median ^a [95-%-KI]	Hazard-Ratio ^b [95-%-KI]	p-Wert ^b
Kreatinin im Blut erhöht	10/96 (10,4)	n.b.	1/95 (1,1)	n.b.	10,01 [1,28; 78,19]	0,0067
Muskelspasmen	11/96 (11,5)	n.b.	1/95 (1,1)	n.b.	10,79 [1,39; 83,62]	0,0043
Schmerz in einer Extremität	10/96 (10,4)	n.b.	4/95 (4,2)	n.b.	2,34 [0,73; 7,46]	0,1393
Thrombozytopenie	10/96 (10,4)	n.b.	8/95 (8,4)	n.b.	1,10 [0,43; 2,82]	0,8342
Übelkeit	59/96 (61,5)	24,00 [15,00; 85,00]	14/95 (14,7)	n.b.	5,79 [3,22; 10,41]	< 0,0001
a: in Tagen b: Log-Rank-Test Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 20.1 genutzt. Die Tabelle enthält nur diejenigen UE nach PT, die in mindestens 10 % der Patienten beobachtet wurden.						
KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.b. = nicht berechenbar; PT = MedDRA Preferred Term. Quelle: Celgene 2021d						

In der Studie JAKARTA trat mit Fedratinib am häufigsten das UE jeglichen Schweregrades Diarrhoe auf (bei 65,6 % der Patienten gegenüber 15,8 % mit Placebo). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des UE Diarrhoe betrug mit Fedratinib 14,00 Tage (95-%-KI: [5,00; 56,00]) und kann für die Patienten mit Placebo nicht berechnet werden. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Fedratinib mit einer HR von 5,93 (95-%-KI: [3,36; 10,45]; $p < 0,0001$).

In einem Vergleich einer hochwirksamen aktiven Therapie mit Placebo sind Nachteile bei UE jeglichen Schweregrades zu erwarten. Weitere statistisch signifikante Nachteile für Fedratinib im Vergleich mit Placebo zeigten sich bezüglich der UE jeglichen Schweregrades Anämie (HR = 3,04; 95-%-KI: [1,62; 5,72]; $p = 0,0003$), Erbrechen (HR = 8,64; 95-%-KI: [3,39; 22,02]; $p < 0,0001$), Kreatinin im Blut erhöht (HR = 10,01; 95-%-KI: [1,28; 78,19]; $p = 0,0067$), Muskelspasmen (HR = 10,79; 95-%-KI: [1,39; 83,62]; $p = 0,0043$) und Übelkeit (HR = 5,79; 95-%-KI: [3,22; 10,41]; $p < 0,0001$). Bei den weiteren UE nach PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe auftraten, ergaben sich in der Time-to-Event-Analyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

Schwerwiegende UE nach SOC und PT

Tabelle 4-43: Ergebnisse der Time-to-Event-Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach MedDRA SOC (Inzidenz: ≥ 5 % in mindestens einer Behandlungsgruppe) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

SOC	Fedratinib 400 mg		Placebo		Fedratinib 400 mg vs. Placebo	
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median ^a [95-%-KI]	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median ^a [95-%-KI]	Hazard-Ratio ^b [95-%-KI]	p-Wert ^b
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3/96 (3,1)	n.b.	5/95 (5,3)	n.b.	0,52 [0,12; 2,17]	0,3586
Herzerkrankungen	9/96 (9,4)	n.b.	5/95 (5,3)	n.b.	1,62 [0,54; 4,84]	0,3828
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3/96 (3,1)	n.b.	5/95 (5,3)	n.b.	0,54 [0,13; 2,25]	0,3876
a: in Tagen b: Log-Rank-Test Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 20.1 genutzt. Die Tabelle enthält nur diejenigen schwerwiegenden UE nach SOC, die in mindestens 5 % der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe beobachtet wurden.						
KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.b. = nicht berechenbar; SOC = MedDRA System Organ Class. Quelle: Celgene 2021d						

In der Studie JAKARTA traten mit Fedratinib am häufigsten SUE auf, die der SOC Herzerkrankungen zuzuordnen sind, bei sechs Patienten (9,4 %) gegenüber fünf Patienten (5,3 %) mit Placebo. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des SUE kann nicht berechnet werden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant mit einer HR von 1,62 (95-%-KI: [0,54; 4,84]; $p = 0,3828$). Auch bei allen weiteren SUE nach SOC, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einer der Behandlungsgruppen auftraten, ergaben sich in der Time-to-Event-Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-44: Ergebnisse der Time-to-Event-Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach MedDRA PT (Inzidenz: $\geq 5\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

PT	Fedratinib 400 mg		Placebo		Fedratinib 400 mg vs. Placebo	
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median ^a [95%-KI]	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median ^a [95%-KI]	Hazard-Ratio ^b [95%-KI]	p-Wert ^b
Herzinsuffizienz	5/96 (5,2)	n.b.	3/95 (3,2)	n.b.	1,54 [0,37; 6,45]	0,5521
a: in Tagen b: Log-Rank-Test Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 20.1 genutzt. Die Tabelle enthält nur diejenigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach PT, die in mindestens 5 % der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe beobachtet wurden.						
KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.b. = nicht berechenbar; PT = MedDRA Preferred Term. Quelle: Celgene 2021d						

In der Studie JAKARTA trat nur das Einzel-SUE Herzinsuffizienz bei mehr als 5 % in mindestens einer der Behandlungsgruppen auf, bei fünf Patienten (5,2 %) mit Fedratinib und drei Patienten (3,2 %) mit Placebo. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des SUE kann nicht berechnet werden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant mit einer HR von 1,54 (95%-KI: [0,37; 6,45]; p = 0,5521).

Die Kaplan-Meier-Kurve ist in Anhang 4-G auf Seite 465 dargestellt.

Schwere UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT

Tabelle 4-45: Ergebnisse der Time-to-Event-Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) nach MedDRA SOC (Inzidenz: $\geq 5\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

SOC	Fedratinib 400 mg		Placebo		Fedratinib 400 mg vs. Placebo	
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median ^a [95%-KI]	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median ^a [95%-KI]	Hazard-Ratio ^b [95%-KI]	p-Wert ^b
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5/96 (5,2)	n.b.	4/95 (4,2)	n.b.	1,17 [0,31; 4,35]	0,8166
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	33/96 (34,4)	n.b.	14/95 (14,7)	n.b.	2,45 [1,31; 4,58]	0,0037
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8/96 (8,3)	n.b.	5/95 (5,3)	n.b.	1,51 [0,49; 4,61]	0,4699
Herzkrankungen	9/96 (9,4)	n.b.	6/95 (6,3)	n.b.	1,40 [0,50; 3,92]	0,5256

SOC	Fedratinib 400 mg		Placebo		Fedratinib 400 mg vs. Placebo	
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median ^a [95%-KI]	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median ^a [95%-KI]	Hazard-Ratio ^b [95%-KI]	p-Wert ^b
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1/96 (1,0)	n.b.	6/95 (6,3)	n.b.	0,14 [0,02; 1,20]	0,0369
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4/96 (4,2)	n.b.	5/95 (5,3)	n.b.	0,75 [0,20; 2,81]	0,6722
Untersuchungen	7/96 (7,3)	n.b.	1/95 (1,1)	n.b.	6,76 [0,83; 54,98]	0,0384
a: in Tagen b: Log-Rank-Test Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 20.1 genutzt. Die Tabelle enthält nur diejenigen schweren UE nach SOC, die in mindestens 5 % der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe beobachtet wurden.						
KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.b. = nicht berechenbar; SOC = MedDRA System Organ Class. Quelle: Celgene 2021d						

In der Studie JAKARTA traten mit Fedratinib am häufigsten schwere UE auf, die der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zuzuordnen sind, bei 34,4 % der Patienten gegenüber 14,7 % mit Placebo. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des schweren UE kann nicht berechnet werden. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Fedratinib mit einer HR von 2,45 (95%-KI: [1,31; 4,58]; $p = 0,0037$). Für die weiteren schweren UE nach SOC, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe auftraten, zeigten sich in der Time-to-Event-Analyse keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, da das 95%-KI der HR jeweils den Wert 1 überstreicht.

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-46: Ergebnisse der Analysen für schwere unerwünschte Ereignisse (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) nach MedDRA PT aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

PT	Fedratinib 400 mg		Placebo		Fedratinib 400 mg vs. Placebo	
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median ^a [95%-KI]	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median ^a [95%-KI]	Hazard-Ratio ^b [95%-KI]	p-Wert ^b
Anämie	29/96 (30,2)	n.b.	7/95 (7,4)	n.b.	4,30 [1,88; 9,82]	0,0002
Diarrhoe	5/96 (5,2)	n.b.	0/95 (0,0)	n.b.	26941656,00 [0,00; n.b.]	0,0338
Herzinsuffizienz	6/96 (6,2)	n.b.	2/95 (2,1)	n.b.	2,76 [0,56; 13,71]	0,1945
Thrombozytopenie	5/96 (5,2)	n.b.	6/95 (6,3)	n.b.	0,68 [0,20; 2,27]	0,5272

PT	Fedratinib 400 mg		Placebo		Fedratinib 400 mg vs. Placebo	
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median ^a [95-%-KI]	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Median ^a [95-%-KI]	Hazard-Ratio ^b [95-%-KI]	p-Wert ^b
a: in Tagen b: Log-Rank-Test Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 20.1 genutzt. Die Tabelle enthält nur diejenigen schweren UE nach PT, die in mindestens 5 % der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe beobachtet wurden.						
KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.b. = nicht berechenbar; PT = MedDRA Preferred Term. Quelle: Celgene 2021d						

In der Studie JAKARTA trat mit Fedratinib am häufigsten das schwere UE Anämie auf, bei 30,2 % der Patienten gegenüber 7,4 % mit Placebo. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des schweren UE Anämie kann nicht berechnet werden. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Fedratinib mit einer HR von 4,30 (95-%-KI: [1,88; 9,82]; p = 0,0002). Für die weiteren schweren UE nach SOC, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe auftraten, zeigten sich in der Time-to-Event-Analyse keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, da das 95-%-KI der HR jeweils den Wert 1 überstreicht.

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT (deskriptiv dargestellt)

Tabelle 4-47: Ergebnisse der Analysen für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA SOC aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

SOC	Fedratinib 400 mg	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1/96 (1,0)	1/95 (1,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1/96 (1,0)	0/95 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5/96 (5,2)	2/95 (2,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3/96 (3,1)	0/95 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	0/96 (0,0)	1/95 (1,1)
Herzkrankungen	6/96 (6,2)	2/95 (2,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1/96 (1,0)	3/95 (3,2)

SOC	Fedratinib 400 mg	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	0/96 (0,0)	1/95 (1,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1/96 (1,0)	0/95 (0,0)
Untersuchungen	4/96 (4,2)	0/95 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0/96 (0,0)	1/95 (1,1)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 20.1 genutzt.		
KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.b. = nicht berechenbar; SOC = MedDRA System Organ Class. Quelle: Celgene 2021d		

In der Studie JAKARTA brachen Patienten die Behandlung mit Fedratinib am häufigsten aufgrund eines UE ab, das der SOC Herzerkrankungen zuzuordnen ist. Dies betraf sechs Patienten (6,2 %), in der Placebogruppe waren es zwei Patienten (2,1 %).

Tabelle 4-48: Ergebnisse der Analysen für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA PT aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

PT	Fedratinib 400 mg	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Akutes Lungenödem	1/96 (1,0)	0/95 (0,0)
Amylase erhöht	1/96 (1,0)	0/95 (0,0)
Anämie	1/96 (1,0)	0/95 (0,0)
Diarrhoe	2/96 (2,1)	0/95 (0,0)
Elektrokardiogramm T-Welle abnormal	1/96 (1,0)	0/95 (0,0)
Gilbert-Syndrom	0/96 (0,0)	1/95 (1,1)
Herzinsuffizienz	3/96 (3,1)	2/95 (2,1)
Hyponatriämie	1/96 (1,0)	0/95 (0,0)
Infektiöse Enterokolitis	1/96 (1,0)	0/95 (0,0)
Intrakranielle Blutung	0/96 (0,0)	1/95 (1,1)
Kardiogener Schock	1/96 (1,0)	0/95 (0,0)
Kreatinin im Blut erhöht	2/96 (2,1)	0/95 (0,0)
Leukozytose	1/96 (1,0)	0/95 (0,0)
Lipase erhöht	1/96 (1,0)	0/95 (0,0)
Myokardiale Ischämie	2/96 (2,1)	0/95 (0,0)
Nierenversagen	1/96 (1,0)	0/95 (0,0)
Pleuraerguss	0/96 (0,0)	1/95 (1,1)
Pneumonie	0/96 (0,0)	1/95 (1,1)
Sepsis	0/96 (0,0)	1/95 (1,1)
Splenomegalie	1/96 (1,0)	1/95 (1,1)

PT	Fedratinib 400 mg	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Thrombozytopenie	2/96 (2,1)	0/95 (0,0)
Thrombozytose	0/96 (0,0)	1/95 (1,1)
Tracheobronchitis	0/96 (0,0)	1/95 (1,1)
Transfusionsbedingte akute Lungenverletzung	0/96 (0,0)	1/95 (1,1)
Verschlingung	1/96 (1,0)	0/95 (0,0)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 20.1 genutzt.		
KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.b. = nicht berechenbar; PT = MedDRA Preferred Term. Quelle: Celgene 2021d		

In der Studie JAKARTA brachen Patienten die Behandlung mit Fedratinib am häufigsten aufgrund des UE Herzinsuffizienz ab. Dies betraf drei Patienten (3,1 %), in der Placebogruppe waren es zwei Patienten (2,1 %).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Mit JAKARTA liegt nur eine relevante Studie vor, sodass Meta-Analysen nicht möglich sind.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie JAKARTA sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1)

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.5 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.³⁸

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmotifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4 -49 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-50 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-50: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur

Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend. Gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Unterlagen, die im Rahmen eines Dossiers zur Nutzenbewertung einzureichen sind, müssen für ein Orphan Drug in Modul 4 nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 ausgefüllt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020a).

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-51: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation 1)

Studie	verfügbare Quellen^a
JAKARTA	Klinischer Studienbericht: Celgene Corp. 2018b Publikation: Pardanani et al. 2015 Studienregister-/Studienergebnisdatenbank-Einträge: clinicaltrials.gov NCT01437787 (clinicaltrials.gov 2011); EudraCT 2011-001897-25 (EUCTR 2011), WHO-ICTRP 2011-001897-25 (WHO-ICTRP 2011a)

Referenzliste:

1. Celgene Corp. (2018b). Klinischer Studienbericht (CSR) JAKARTA. Impact Biomedicines Inc, a Wholly Owned Subsidiary of Celgene Corporation: Fedratinib (SAR302503). EFC12143 (JAKARTA), A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Arm Study of SAR302503 in Patients with Intermediate-2 or High-Risk Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocytopenia Myelofibrosis with Splenomegaly. CSR vom 13. Dezember 2018.

2. clinicaltrials.gov (2011). Phase III Study of SAR302503 in Intermediate-2 and High Risk Patients With Myelofibrosis (JAKARTA). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01437787> [Zugriffsdatum: 29.01.2021].

3. EUCTR (2011). A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Arm Study of SAR302503 in Patients with Intermediate-2 or High-Risk Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis with Splenomegaly. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001897-25 [Zugriffsdatum: 29.01.2021].

4. Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, Cervantes F, Mesa RA, Milligan D, Masszi T, Mishchenko E, Jourdan E, Vannucchi AM, et al. (2015). Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology* 1, 643-651.

5. WHO-ICTRP (2011a). Phase 3 Study of SAR302503 in Intermediate-2 and High risk patients with Myelofibrosis. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001897-25 [Zugriffsdatum: 29.01.2021].

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des

indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Nicht zutreffend.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-53: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-54: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und

stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	Ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-58: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-59: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.***

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Teilpopulation 1

Nicht zutreffend.

Teilpopulation 2

Tabelle 4-60: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen (Teilpopulation 2)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
JAKARTA2 (ARD12181, NCT01523171, 2011-005226-21, U1111-1124-0967)	ja	nein*	abgebrochen	April 2012 – April 2014	Fedratinib (400 mg)
FREEDOM (FEDR-MF-001, NCT03755518, 2018-002237-38, U1111-1223-2862)	nein	ja	laufend	März 2009 – voraussichtlich Juni 2011	Fedratinib (400 mg) als Monotherapie oder in Kombi- nation mit Luspatercept
* Sponsor dieser Studie war Sanofi. Die Vermarktungsrechte für Fedratinib gingen im November 2016 auf Impact Biomedicines Inc. und im Februar 2018 auf Celgene über.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-60: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle bildet den Stand der Information am 29.01.2021 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-60: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Teilpopulation 1

Nicht zutreffend.

Teilpopulation 2

Tabelle 4-61: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen (Teilpopulation 2)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
FREEDOM	Studie in Rekrutierung. Es liegen noch keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vor.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Teilpopulation 1

Nicht zutreffend.

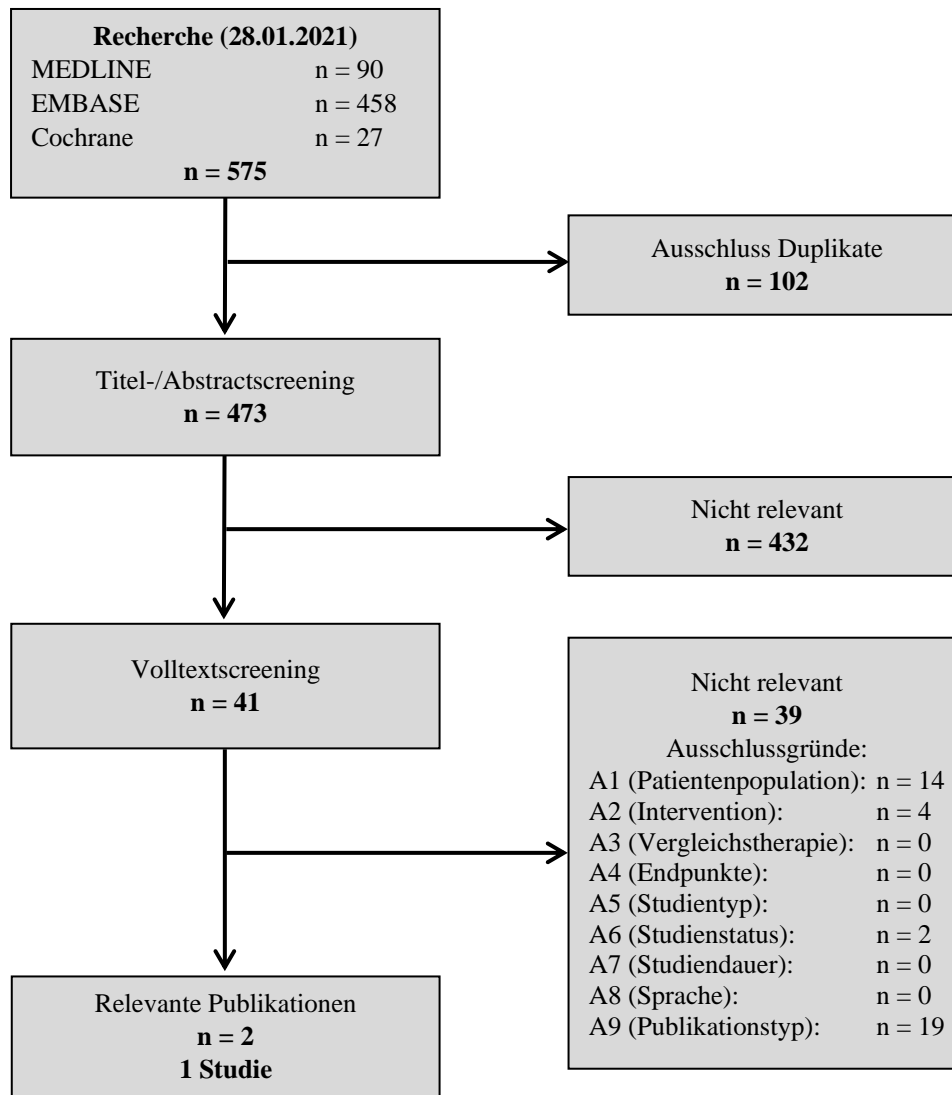
Teilpopulation 2

Abbildung 4-28: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen (Teilpopulation 2)

Die bibliographische Literaturrecherche für Teilpopulation 2 wurde zuletzt am 28.01.2021 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane unter Verwendung der in Anhang 4-A4 dargestellten Suchstrategie durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 575 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten wurden die Titel und Abstracts der Publikationen anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-4) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Anschließend wurden 41 potentiell relevante Publikationen im Volltext gesichtet und ebenfalls anhand der Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert (siehe Anhang 4-C). In Abbildung 4-28 ist die Auswertung in Form eines Flussdiagramms zusammengefasst. Die einarmige Studie JAKARTA2 (Harrison et al. 2017c; Harrison et al. 2020b) konnte als für die Nutzenbewertung relevante weitere Untersuchung identifiziert werden.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Teilpopulation 1

Nicht zutreffend.

Teilpopulation 2

Tabelle 4-62: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen (Teilpopulation 2)

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
JAKARTA2	clinicaltrials.gov: NCT01523171 (clinicaltrials.gov 2012) EU-CTR: 2011-005226-21 (EUCTR 2012) WHO-ICTRP: 2011-005226-21 (WHO-ICTRP 2011b)	ja	ja	abgebrochen
FREEDOM ^b	clinicaltrials.gov: NCT03755518 (clinicaltrials.gov 2018) WHO-ICTRP: NCT03755518 (WHO-ICTRP 2018)	ja	nein	laufend ^b

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b: Studie in Rekrutierung. Es liegen noch keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vor.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information obenstehender Tabelle hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Teilpopulation 1

Nicht zutreffend.

Teilpopulation 2

Die Tabelle 4-62 bildet den Stand der Studienregister am 29.01.2021 ab.

Die Studienregistersuche wurde gemäß der in Anhang 4-B4 dargestellten Suchstrategie in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO-ICTRP durchgeführt. Dabei wurden 53 Studien mit Fedratinib identifiziert. Nach der Entfernung von Duplikaten wurden 26 Studien anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-4) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-D aufgeführt.

Dabei konnte die einarmige Studie JAKARTA2 identifiziert werden. Die laufende Studie FREEDOM ist zwar in Studienregistern verzeichnet, es liegen jedoch keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor. Daher kann die Studie FREEDOM nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Nach Identifikation der Studie JAKARTA2 wurde in den Suchportalen „Clinical Data“ der EMA und AMIS nach weiteren Studienunterlagen gesucht. Dabei konnten keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterlagen identifiziert werden.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG

Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Teilpopulation 1

Nicht zutreffend.

Teilpopulation 2

Tabelle 4-63: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen (Teilpopulation 2)

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-63 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Tabelle 4-63 bildet den Stand der Suche auf der Internetseite des G-BA am 29.01.2021 ab.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Teilpopulation 1

Nicht zutreffend.

Teilpopulation 2

Tabelle 4-64: Studienpool – weitere Untersuchungen (Teilpopulation 2)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Fedratinib						
JAKARTA2	ja	nein*	nein	ja [Celgene Corp. 2018a]	ja [clinicaltrials.gov 2012; EUCTR 2012; WHO-ICTRP 2011b]	ja [Harrison et al. 2017c, Harrison et al. 2020b]
zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>* Sponsor dieser Studie war Sanofi. Die Vermarktungsrechte für Fedratinib gingen im November 2016 auf Impact Biomedicines Inc. und im Februar 2018 auf Celgene über.</p>						

In der systematischen Literaturrecherche und Studienregister-/Studienergebnisdatenbanksuche konnte die Studie JAKARTA2 als für die Nutzenbewertung relevante weitere Untersuchung zu Fedratinib identifiziert werden.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-65: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Studien-design <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patienten-relevante sekundäre Endpunkte
JAKARTA2	multizentrisch, offen, einarmig, Phase II	Erwachsene Patienten mit Intermediärrisiko-1 (mit Symptomen), Intermediärrisiko-2 oder Hochrisiko PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die mit Ruxolitinib behandelt wurden ^{a,b}	Fedratinib 400 mg/Tag ^c (n = 97)	Screening-Zeitraum: bis zu 28 Tage Behandlungszeitraum: ca. 6 Monate (6 Zyklen zu je 28 Tagen) Follow-up-Visite 30 Tage nach der letzten Verabreichung Das klinische Entwicklungsprogramm von Fedratinib wurde am 18.11.2013 abgebrochen (Clinical Hold). Alle Patienten beendeten dauerhaft die Fedratinib-Behandlung. Alle Patienten der Studie erhielten die Möglichkeit einer Thiamin-Supplementierung für mindestens 90 Tage und wurden bezüglich der Sicherheit für 90 ± 3 Tage nach Beginn der Thiamin-Supplementierung nachbeobachtet. Datenschnitt für den Studienbericht: 07.05.2014	Europa (Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Niederlande, Österreich, Spanien, UK), Nordamerika (Kanada, USA). 04/2012 – 05/2014	Primärer Endpunkt: Milzansprechrate ^d Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Symptomansprechrate^e • Dauerhaftigkeit des Milzansprechens • Reduktion der Milzgröße^f • Sicherheit

a: gemäß WHO-Kriterien und IWG-MRT-Kriterien

b: Ruxolitinib-Behandlung für ≥ 14 Tage (< 14 Tage erlaubt für Patienten mit Ruxolitinib-Unverträglichkeit oder -Allergie), Ende der Ruxolitinib-Behandlung ≥ 14 Tage vor der ersten Dosis Fedratinib

c: In der Studie JAKARTA2 war eine Dosiserhöhung (Titration) von 400 mg einmal täglich in 100-mg-Schritten auf bis zu 600 mg möglich (vgl. Tabelle 4-66)

d: Anteil der Patienten mit Verringerung des Milzvolumens um ≥ 35 % zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline, gemessen mittels MRT/CT.

e: Verbesserung des Gesamtsymptom-scores (TSS) um ≥ 50 % zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline, ermittelt anhand des modifizierten MFSAF

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studien- design <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patienten- relevante sekundäre Endpunkte
<p>f: Anteil der Patienten mit Verringerung der Milzgröße um $\geq 50\%$ zum Ende von Zyklus gegenüber Baseline, ermittelt über Palpation der Milz unter dem Rippenbogen</p> <p>CT, Computertomographie; ET: Essentielle Thrombozythämie; IWG-MRT: International Working Group Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment; MF: Myelofibrose; MFSAF, Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MPN-SAF: Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; MRT, Magnetresonanztomographie; PMF: Primäre Myelofibrose; PV: Polycythaemia Vera; RCT, randomisierte kontrollierte Studie; TSS, Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score); UK: Vereinigtes Königreich; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)</p> <p>Quelle: Klinischer Studienbericht (Celgene Corp. 2018a)</p>						

Tabelle 4-66: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteris- tika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase etc.</i>
JAKARTA2	<p>Fedratinib 400 mg/Tag Orale Einnahme von 400 mg einmal täglich für mindestens sechs direkt aufeinanderfolgende 28-tägige Behandlungszyklen auf ambulanter Basis.</p> <p>Im Falle eines fehlenden adäquaten Milzansprechens (Verringerung der Milzgröße um ≥ 50 % laut Ertasten gegenüber Baseline) und der Abwesenheit einer unzumutbaren Toxizität konnte die Fedratinib-Dosierung nach dem Ende von Zyklus 2 und 4 in 100-mg-Schritten bis auf 600 mg/Tag erhöht werden. Wenn bei einem Patienten eine Toxizität auftrat, sollte die Fedratinib-Dosis schrittweise bis zu einem Minimum von 200 mg/Tag reduziert werden.</p> <p>Fedratinib wurde auf leeren Magen (eine Stunde vor oder zwei Stunden nach dem Essen) jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit eingenommen.</p> <p>Die Patienten setzten ihre Behandlung nach dem sechsten Zyklus so lange fort, wie sie davon profitierten und weder einen Krankheitsprogress erfuhren noch eine unzumutbare Toxizität das Absetzen von Fedratinib erforderte.</p>	—	Alle Patienten erhielten nach Abbruch der Studie und der Fedratinib-Behandlung die Möglichkeit einer Thiamin-Supplementierung für mindestens 90 Tage (mind. 100 mg täglich oral).

Tabelle 4-67: Charakterisierung der Studienpopulationen (für die Nutzenbewertung relevante Populationen) – weitere Untersuchungen

JAKARTA2	Fedratinib 400 mg^a
N	97
Alter (Jahre)	
Mittelwert (SD)	66,5 (8,1)
Median	67,0
Minimum; Maximum	38; 83
Altersgruppe, n (%)	
≤ 65 Jahre	41 (42,3)
> 65 Jahre	56 (57,7)
≤ 75 Jahre	84 (86,6)
> 75 Jahre	13 (13,4)
Geschlecht, n (%)	
Männlich	53 (54,6)
Weiblich	44 (45,4)
Ethnie, n (%)	
Weiß	92 (94,8)
Asiatisch	1 (1,0)
Schwarz	4 (4,1)
Körpergewicht (kg)	
n	96
Mittelwert (SD)	73,6 (12,9)
Median	73,0
Minimum; Maximum	47,0; 105,7
Myelofibrose-Klassifikation^b, n (%)	
PMF	53 (54,6)
Post-PV-MF	25 (25,8)
Post-ET-MF	19 (19,6)
Zeit seit Myelofibrose-Diagnose (Monate)	
Mittelwert (SD)	6,2 (5,9)
Median	4,1
Minimum; Maximum	0,3; 24,5
Vorangegangene Ruxolitinib-Behandlung, n (%)	
< 12 Wochen	7 (7,2)
≥ 12 Wochen	90 (92,8)

JAKARTA2	Fedratinib 400 mg ^a
Risikostatus^c, n (%)	
Intermediärrisiko-1 mit Symptomen	16 (16,5)
Intermediärrisiko-2	47 (48,5)
Hochrisiko	34 (35,1)
JAK2-Mutationsprofil, n (%)	
Wildtyp	29 (29,9)
Mutiert	61 (62,9)
Fehlend	7 (7,2)
Konstitutionelle Symptome^d, n (%)	
Ja	93 (95,9)
Nein	4 (4,1)
ECOG-PS, n (%)	
0	26 (26,8)
1	45 (46,4)
2	23 (23,7)
Fehlend	3 (3,1)
Gesamtsymptomscore (TSS/MFSAF)^e	
n	90
Mittelwert (SD)	20,7 (12,1)
Median	19,8
Minimum; Maximum	0,7; 48,0
Milzvolumen (MRT/CT) zu Baseline, ml	
n	94
Mittelwert (SD)	3094,8 (1458,7)
Median	2893,5
Minimum; Maximum	737,0; 7815,0
Milzgröße^g zu Baseline (cm)	
Mittelwert (SD)	18,1 (7,4)
Median	18,0
Minimum; Maximum	5,0; 36,0
Erythrozyten-Transfusionsabhängigkeit^h, n (%)	
Ja	14 (14,4)
Nein	83 (85,6)
Hämoglobin, g/dl	
Mittelwert (SD)	10,1 (1,8)
Median	9,8
Minimum; Maximum	6,8; 15,3
Hämoglobin < 10 g/l	
Ja	26 (26,8)
Nein	71 (73,2)

JAKARTA2	Fedratinib 400 mg ^a
Thrombozytenzahl, × 10⁹/l	
Mittelwert (SD)	198,5 (167,7)
Median	147,0
Minimum; Maximum	48,0; 929,0
Thrombozytenzahl, n (%)	
< 50 × 10 ⁹ /l	1 (1,0)
50 – 100 × 10 ⁹ /l	32 (33,0)
≥ 100 × 10 ⁹ /l	64 (66,0)
Leukozytenzahl, × 10⁹/l	
Mittelwert (SD)	26,8 (40,9)
Median	14,7
Minimum; Maximum	1,5; 311,9
Leukozytenzahl ≥ 25 × 10⁹/l	
Ja	26 (26,8)
Nein	71 (73,2)
Blasten im peripheren Blut > 1 %, n (%)	
Ja	43 (44,3)
Nein	52 (53,6)
LDH zu Baseline, IU/l	
Mittelwert (SD)	1045,4 (656,6)
Median	861,0
Minimum; Maximum	250,0; 4225,0
Ruxolitinib-Resistenz/-Intoleranz, n (%)	
resistent	64 (66,0)
- <i>Fehlendes Ansprechen</i>	24 (24,7)
- <i>Krankheitsprogress</i>	15 (15,5)
- <i>Verlust des Ansprechens</i>	25 (25,8)
intolerant	32 (33,0)
- <i>Hämatologische Toxizität</i>	25 (25,8)
○ <i>Thrombozytopenie</i>	13 (13,4)
○ <i>Anämie</i>	9 (9,3)
○ <i>andere</i>	3 (3,1)
- <i>Nicht-hämatologische Toxizität</i>	7 (7,2)
andere	1 (1,0)
<p>a: oral einmal täglich</p> <p>b: Klassifikation gemäß WHO-Kriterien (2008) und IWG-MRT-Kriterien</p> <p>c. gemäß IPSS; DIPSS bei Patienten, die nach Protokolländerung 3 eingeschlossen wurden</p> <p>d: Wert > 0 in mindestens einem der folgenden Symptome, erhoben mit dem MPF-SAF: Nachtschweiß, Juckreiz, abdominale Beschwerden, Bauchschmerzen, Völlegefühl, Knochenschmerzen.</p> <p>e: Ermittelt mit dem modifizierten MFSAF; Mittelwert der täglichen Gesamtscores über eine Woche (mindestens fünf der sieben Erhebungen) aus folgenden sechs Items: Nachtschweiß, Juckreiz, abdominale Beschwerden, Völlegefühl, Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite, Muskel-/ Knochenschmerzen.</p> <p>f: Ermittelt mit dem modifizierten MPN-SAF v2.0 aus folgenden Items: Nachtschweiß, Juckreiz, abdominale Beschwerden, Völlegefühl, Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite, Knochenschmerzen und Müdigkeit.</p>	

JAKARTA2	Fedratinib 400 mg ^a
<p>g: ermittelt über Palpation</p> <p>h: Transfusionsabhängigkeit wurde definiert als mindestens zwei Einheiten Erythrozyten-Transfusionen pro Monat über drei Monate vor der ersten Dosis Fedratinib</p> <p>i: Vergrößerung der Milz während der Behandlung mit Ruxolitinib</p> <p>j: ein Patient wurde vom Prüfarzt weder als Ruxolitinib-resistent noch Ruxolitinib-intolerant beurteilt und wird daher unter „andere“ eingeteilt (Verlust der Wirksamkeit).</p> <p>CT: Computertomografie; DIPSS: Dynamic International Prognostic Scoring System; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ET: Essentielle Thrombozythämie; IPSS: International Prognostic Scoring System; IU: Interantionale Einheiten (International Units); IWG-MRT: International Working Group Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment; JAK: Janus-assoziierte Kinase; k.A.: keine Angabe; MF: Myelofibrose; MFSAF, Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MPN-SAF: Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; MRT: Magnetresonanztomografie; PMF: Primäre Myelofibrose; PV: Polycythaemia Vera; SD, Standardabweichung (Standard deviation); TSS, Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score); WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)</p> <p>Quelle: Klinischer Studienbericht (Celgene Corp. 2018a)</p>	

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Die Studie 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.

Studiendesign, Randomisierung, Durchführung

Die Studie JAKARTA2 wurde in 31 Zentren in Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, den Niederlanden, Österreich, Spanien, dem Vereinigten Königreich und den Vereinigten Staaten durchgeführt. In die Studie konnten erwachsene Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF nach WHO-/IWG-MRT-Kriterien von 2008 (Vardiman et al. 2009) eingeschlossen werden, welche eine Erkrankung mit Intermediärrisiko-1 (mit Symptomen), Intermediärrisiko-2 oder Hochrisiko nach DIPSS-Kriterien (bis Protokolländerung 3 vom 28.11.2012: IPSS-Kriterien) aufwiesen. Der ECOG-PS durfte höchstens 2 betragen. Die Patienten mussten eine tastbare Splenomegalie mit einer Milzgröße von mindestens 5 cm (ertastbar unter dem Rippenbogen) aufweisen. Die Patienten mussten zuvor für mindestens 14 Tage mit Ruxolitinib behandelt worden sein (eine Exposition von < 14 Tage war

erlaubt für Patienten, die Ruxolitinib wegen Unverträglichkeit oder Allergie abgesetzt hatten). Die Behandlung mit Ruxolitinib musste mindestens 14 Tage vor der ersten Fedratinib-Dosis beendet worden sein. Die Thrombozytenzahl musste mindestens $50 \times 10^9/l$ betragen. Es wurden 127 Patienten gescreent. Im Anschluss an einen 28-tägigen Screening-Zeitraum wurden 97 Patienten eingeschlossen und mit Fedratinib gemäß Fachinformation (Startdosis: 400 mg oral einmal täglich) behandelt (Celgene Europe B.V. 2021). Eine Follow-up-Visite sollte etwa 30 Tage nach der letzten Verabreichung von Fedratinib durchgeführt werden.

Clinical Hold

Am 15. November 2013 verhängte die FDA ein Moratorium („Clinical Hold“), 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). In der Studie JAKARTA2 wurde ein Fall einer Enzephalopathie berichtet, der zunächst als möglicher Verdachtsfall für Wernicke-Enzephalopathie eingestuft, nach eingehender klinischer Untersuchung aber nicht als Wernicke-Enzephalopathie bestätigt wurde (Celgene Corp. 2018a). Der damalige Sponsor Sanofi beendete 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.

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 (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1). 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; Celgene Corp. 2018a; Mullally et al. 2020). Nach Bereitstellung zusätzlicher Sicherheits-Analysen wurde der Clinical Hold von der FDA am 18. August 2017 wieder aufgehoben. Celgene erwarb den zwischenzeitlichen Rechteinhaber Impact Biomedicines im Februar 2018, führte die Analysen der Studie JAKARTA2 durch und erstellte einen CSR, der als Grundlage für die vorliegende Nutzenbewertung dient (Celgene Corp. 2018a).

Die Studie JAKARTA2 wurde durch den Clinical Hold frühzeitig beendet. 64,9 % der Patienten brachen die Studie aufgrund des Clinical Holds ab. Aufgrund des Studienabbruchs wird für die Endpunkte in den Domänen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität der Zeitraum bis zum Ende von Zyklus 6 (24 Wochen) dargestellt, für die Endpunkte in den Domänen Mortalität und Nebenwirkungen der gesamte Studienzeitraum.

Der Datenschnitt für den Studienbericht war der 7. Mai 2015 (letzte Visite des letzten Patienten). Die mediane Beobachtungsdauer betrug 6,0 Monate.

Studienpopulation

Die Patientenpopulation umfasste 97 zuvor mit Ruxolitinib behandelte MF-Patienten. Zwei Drittel dieser Patienten (66,0 %) waren resistent gegenüber Ruxolitinib (fehlendes oder unzureichendes Ansprechen, Verlust des Ansprechens, Krankheitsprogress), ein Drittel (33,0 %) der Patienten wies eine Intoleranz gegenüber Ruxolitinib auf, für einen Patienten liegt keine Beurteilung vor. Die Patienten waren im Median 67 Jahre alt und wiesen in der Mehrheit ein Intermediärrisiko-2- oder Hochrisiko-Erkrankung auf. Beinahe alle Patienten zeigten mindestens eines der Symptome Nachtschweiß, Juckreiz, abdominale Beschwerden, Bauchschmerzen, Völlegefühl oder Knochenschmerzen. Etwa ein Viertel der Patienten (26,8 %) hatte zu Baseline einen ECOG-PS von 0, knapp die Hälfte (46,4 %) einen ECOG-PS von 1 und knapp ein Viertel (23,7 %) einen ECOG-PS von 2. Das mediane Milzvolumen der Patienten zu Baseline betrug 2.893,5 ml. Weitere Baseline-Charakteristika sind in Tabelle 4-67 dargestellt.

Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie JAKARTA2 war die Milzansprechrage, definiert als der Anteil der Patienten mit Verringerung des Milzvolumens um mindestens 35 % am Ende von Zyklus 6 (24 Wochen) gegenüber Baseline; gemessen mittels MRT/CT, ausgewertet durch ein zentrales Bildgebungslabor und bestätigt durch einen weiteren Scan vier Wochen nach Ende von Zyklus 6.

Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren unter anderem die Dauer des Milzansprechens, der Anteil der Patienten mit einer Verringerung der Milzgröße gemäß Palpation am Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline, die prozentuale Veränderung des Milzvolumens am Ende der Zyklen 3 und 6, die Symptomansprechrage (Verbesserung des Gesamtsymptomscores [TSS] um mindestens 50 % zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline, ermittelt anhand des modifizierten Fragebogens MFSAF). Außerdem wurde die Sicherheit untersucht. Ausführlichere Angaben zu den Studienendpunkten sind in Anhang 4-E dargestellt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie JAKARTA2 sind aufgrund der Studienpopulation und der Intervention auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die Charakteristika der Studienpopulation entsprechen den Charakteristika der MF-Patienten, die im deutschen Praxisalltag gemäß Fachinformation mit Fedratinib behandelt werden. Die Studienpopulation umfasste erwachsene Patienten mit einem medianen Alter von über 65 Jahren, dies entspricht dem medianen Alter der MF-Patienten im Versorgungsalltag (siehe auch Modul 3). Die Intervention mit Fedratinib erfolgte gemäß Fachinformation und entspricht somit der Anwendung von Fedratinib in Deutschland (Celgene Europe B.V. 2021). Die Studie wurde vorrangig in europäischen Studienzentren durchgeführt. Die wesentlichen demographischen Kriterien des deutschen Versorgungskontextes wurden erfüllt, so gehörte die überwiegende Mehrheit der Patienten der Ethnie der Kaukasier an.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist damit gegeben.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-68: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
JAKARTA2	– ^a	– ^a	– ^a	– ^a	ja	ja	– ^b

a: einarmige Studie, daher keine Randomisierung
b: eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studienebene kann nicht vorgenommen werden.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da die Studie JAKARTA2 keine RCT ist, kann entsprechend den Dossievorgaben keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotentials vorgenommen werden. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (Teilpopulation 2)

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-69: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität	Morbidität		Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Nebenwirkungen
		Milz- und Symptomansprechen	Gesundheitszustand		
JAKARTA2	ja	ja	ja	ja	ja

4.3.2.3.3.1 Endpunkt Mortalität – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-70: Operationalisierung von Mortalität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
JAKARTA2	<p>Die Mortalität wird anhand der in der Studie aufgetretenen Todesfälle dargestellt. Die Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse als UE mit Todesfolge erfasst. Zur Erhebung der UE siehe Tabelle 4-83.</p> <p><u>Darstellung:</u> Dargestellt wird die Anzahl der Patienten mit Ereignis und der Anteil dieser Patienten an der Gesamtpopulation mit 95%-KI.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, also aller Patienten, die mindestens eine Fedratinib-Dosis erhalten hatten. Da alle Patienten in JAKARTA2 mit Fedratinib behandelt wurden, entspricht die Sicherheitspopulation der ITT-Population.</p> <p><u>Zensierung/Imputation:</u> 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. Daher wurden die Patienten mit Dosiserhöhung auf > 400 mg ab dem Zeitpunkt dieser Dosiserhöhung als fehlend definiert und nicht imputiert.</p>
ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; UE: unerwünschte Ereignisse	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. In die Analyse wurden alle Patienten der Sicherheitspopulation eingeschlossen, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotentials kann entsprechend den Dossiervorgaben dennoch nicht vorgenommen werden, da die Studie JAKARTA2 keine RCT ist.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Todesfälle aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis	Anteil Patienten mit Ereignis % [95%-KI]
Todesfälle		
97	4	4,1 [1,1; 10,2]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Zensierung bei Titration > 400 mg		
KI = Konfidenzintervall. Quelle: Celgene 2021b.		

In der Studie JAKARTA2 traten unter Fedratinib vier Todesfälle auf, dies entspricht einem Anteil von 4,1 % (95%-KI: [1,1; 10,2]). Sämtliche Todesfälle ereigneten sich vor dem Ende von Zyklus 6.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie JAKARTA2 sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1)

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Endpunkt Morbidität: Milz- und Symptomansprechen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-72: Operationalisierung von Milz- und Symptomansprechen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
JAKARTA2	<p>Das Milz- und Symptomansprechen wird anhand der folgenden Hauptanalysen abgebildet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Milzansprechen: Milzansprechrage, Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ gegenüber Baseline (MRT/CT) • Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF) <p>Zudem werden ergänzende Analysen und Sensitivitätsanalysen gezeigt.</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. Daher werden Patienten zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung zensiert (Time-to-Event-Analysen) oder die Werte ab dem Zeitpunkt der Dosistitration als fehlend erachtet und entweder mittels Non-Responder-Imputation (NRI) oder mittels Last Observation Carried Forward (LOCF) imputiert (binäre Endpunkte / Responderanalysen und kontinuierliche Endpunkte).</p> <p>1. Milzansprechen (MRT/CT)</p> <p><u>Hauptanalyse: Milzansprechrage, Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ gegenüber Baseline (MRT/CT)</u></p> <p>Die Milzansprechrage ist definiert als Anteil der Patienten mit Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ gegenüber Baseline, gemessen mittels MRT/CT. Die Ergebnisse wurden zentral in verblinderter Weise begutachtet. Die Milzansprechrage zum Ende von Zyklus 6 (Woche 24) war der primäre Endpunkt der Studie JAKARTA2.</p> <p>Ausgewertet wird das Milzansprechen zu folgenden Zeitpunkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Milzansprechen zum Ende von Zyklus 6 (Woche 24) • Milzansprechen zum Ende von Zyklus 3 (Woche 12, ergänzend) • Milzansprechen zum Ende von Zyklus 3 und zum Ende von Zyklus 6 (ergänzend) <p><u>Darstellung:</u> Dargestellt wird die Anzahl der Patienten mit Ereignis und der Anteil dieser Patienten an der Gesamtpopulation mit 95%-KI.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.</p> <p><u>Zensierung/Imputation:</u> Werte für Patienten mit Dosiserhöhung > 400 mg wurden ab dem Zeitpunkt der Dosistitration als fehlend erachtet. Patienten mit fehlenden Werten (oder Titration > 400 mg) wurden ab diesem Zeitpunkt als Non-Responder gewertet (NRI).</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse: Imputation LOCF.</u> Bei fehlenden Werten (oder Titration > 400 mg) erfolgte eine LOCF-Imputation, falls der Wert zum Ende von Zyklus 3 (Woche 12) verfügbar war. Andernfalls wurde der betreffende Patient als Non-Responder gewertet.</p> <p><u>Ergänzende Analyse: Milzansprechen (MRT/CT), Prozentuale Veränderung des Milzvolumens</u></p> <p><u>Darstellung:</u> Der mittlere Zeitverlauf wird grafisch dargestellt, außerdem wird ein Waterfall-Plot mit der prozentualen Veränderung des Milzvolumens für jeden einzelnen Patienten zu</p>

	<p>jedem Erhebungszeitpunkt gegenüber Baseline gezeigt, sortiert nach dem Ausmaß der Veränderung. Dargestellt wird jeweils das mittlere Milzvolumen mit Standardabweichung, das mediane sowie das kleinste und größte gemessene Milzvolumen sowie für jeden Untersuchungszeitpunkt der Kleinste-Quadrate-Mittelwert (LS-Mean) für die Veränderung gegenüber Baseline mit Standardfehler und 95-%-Konfidenzintervall.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.</p> <p><u>Zensierung/Imputation:</u> Werte für Patienten mit Dosiserhöhung > 400 mg wurden ab dem Zeitpunkt der Dosistitration als fehlend erachtet.</p> <p>Fehlende Werte zum Ende von Zyklus 3 wurden nicht imputiert. Bei fehlenden Werten (oder Titration > 400 mg) erfolgte eine LOCF-Imputation, falls der Wert zum Ende von Zyklus 3 (Woche 12) verfügbar war.</p> <p>2. Symptomansprechen (modifizierter MFSAF)</p> <p><u>Hauptanalyse: Symptomansprechen, Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF)</u></p> <p>Der modifizierte MFSAF ist ein valides Messinstrument zur Erfassung der folgenden sechs charakteristischen Symptome der Myelofibrose: Nachtschweiß, Juckreiz, abdominale Beschwerden, Völlegefühl, Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite sowie Knochen-/ Muskelschmerzen. Die Patienten geben jeweils auf einer Skala von 0 (keine Symptome) bis 10 an, wie stark die stärkste Symptomlast in den letzten 24 Stunden war. Aus den Bewertungen der einzelnen Symptome an jedem Tag wird ein Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score, TSS) für eine Woche errechnet. Der Gesamtsymptomscore liegt zwischen 0 (keine Symptome) und 60 (schlimstmögliche Symptome). Das Symptomansprechen ist definiert als Reduktion (Verbesserung) des Wertes um ≥ 50 % gegenüber Baseline.</p> <p>Die Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline wurde für den Gesamtsymptomscore (TSS) und jede Einzelkomponente des modifizierten MFSAF mit der Kaplan-Meier-Methode bestimmt.</p> <p><u>Darstellung:</u> Dargestellt wird für den TSS und jede Einzelkomponente des MFSAF die Anzahl der Patienten, Anzahl und Anteil der Patienten mit Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline, Zahl und Anteil der Patienten mit Zensierung sowie die mediane Zeit bis zum Ansprechen (Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline) in Wochen mit 95-%-KI. Zudem wird jeweils die Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> 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><u>Zensierung/Imputation:</u> Patienten mit Dosiserhöhung > 400 mg wurden zu diesem Zeitpunkt 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><u>Ergänzende Analyse: Symptome (modifizierter MFSAF), Veränderung gegenüber Baseline</u></p> <p>Die Veränderung des TSS und der einzelnen Komponenten des modifizierten MFSAF über die Zeit wird grafisch gezeigt. Folgende Analysen werden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kovarianzanalyse (ANCOVA) zu jedem Erhebungszeitpunkt gegenüber Baseline mit Adjustierung für die Baseline-Werte. • Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM) für die Veränderung über die Zeit bis zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline. Hierfür wurde ein Modell mit gemischten Effekten mit Veränderung gegenüber Baseline als abhängiger Variable verwendet. Das Modell geht von einer unstrukturierten Kovarianz aus, mit dem Score zu
--	--

	<p>Baseline und dem Zeitpunkt der Visite als feste Effekte und dem Achsenabschnitt (Intercept) als zufällige Variable.</p> <p>Dargestellt wird die Zahl der Patienten, für die ANCOVA jeweils auch die Zahl der Patienten mit imputierten Werten, sowie für die Veränderung gegenüber Baseline der Mittelwert mit Standardfehler, der LS-Mean mit Standardfehler, das 95%-KI und der p-Wert.</p> <p><u>Zensierung/Imputation:</u> Werte für Patienten mit Dosiserhöhung > 400 mg wurden ab dem Zeitpunkt der Dosistitration als fehlend erachtet. In der ANCOVA erfolgte die Imputation fehlender Werte mittels LOCF, wobei der Baseline-Wert nicht in den Behandlungszeitraum übertragen wurde.</p> <p>3. Weitere ergänzende Analysen zum Milz- und Symptomansprechen</p> <p><u>Ergänzende Analyse: Milzgröße (Palpation), Ansprechrate in der Milzgröße</u></p> <p>Die Milzgröße wurde vom Prüfarzt mittels Palpation (Ertasten) unter dem linken Rippenbogen bestimmt. Die Ansprechrate ist definiert als Anteil der Patienten mit Reduktion der Milzgröße um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline</p> <p>Die prozentuale Veränderung der Milzgröße gegenüber Baseline wurde zum Ende von Zyklus 3 (Woche 12) sowie zum Ende von Zyklus 6 (Woche 24) bestimmt.</p> <p><u>Darstellung:</u> Dargestellt wird die Anzahl der Patienten mit Ereignis und der Anteil dieser Patienten an der Gesamtpopulation mit 95%-KI.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.</p> <p><u>Zensierung/Imputation:</u> Werte für Patienten mit Dosiserhöhung > 400 mg wurden ab dem Zeitpunkt der Dosistitration als fehlend erachtet. Patienten mit fehlenden Werten (oder Titration > 400 mg) wurden ab diesem Zeitpunkt als Non-Responder gewertet (NRI).</p> <p><u>Ergänzende Analyse: Symptomlast (MPN-SAF), Veränderung zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline</u></p> <p>Der validierte Fragebogen MPN-SAF umfasst 17 Fragen zu charakteristischen Symptomen der Myelofibrose sowie eine Frage zur Gesamt-Lebensqualität. Die Fragen beziehen sich jeweils auf die letzten sieben Tage und werden von den Patienten auf einer Skala von 0 (keine Symptome) bis 10 bewertet. Eine Reduktion der Werte bedeutet eine Verbesserung der Symptomlast.</p> <p>Die Auswertung der Veränderung in der Symptomlast zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline erfolgte für jedes Item des MPN-SAF mittels ANCOVA mit Adjustierung für die Baseline-Werte.</p> <p><u>Darstellung:</u> Für jedes Item des MPN-SAF wird dargestellt: die Zahl der Patienten sowie für die Veränderung gegenüber Baseline der Mittelwert mit Standardfehler, der LS-Mean mit Standardfehler, das 95%-KI und der p-Wert. Da nur ein Zeitpunkt nach Baseline ausgewertet wurde, wird der Verlauf über die Zeit nicht grafisch dargestellt.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population anhand der für die Auswertung des MPN-SAF geeigneten Population (MPN-SAF HRQoL-evaluable Population), definiert als alle Patienten der ITT-Population mit einem Wert für mindestens 9 der 18 Items des MPN-SAF zu Baseline.</p> <p><u>Zensierung/Imputation:</u> Werte für Patienten mit Dosiserhöhung > 400 mg wurden ab dem Zeitpunkt der Dosistitration als fehlend erachtet. Fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert, wobei der Baseline-Wert nicht in den Behandlungszeitraum übertragen wurde.</p> <p><u>Ergänzende Analyse: Fatigue (BFI), Veränderung zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline</u></p> <p>Das Instrument Brief Fatigue Inventory (BFI) ist zur Erhebung der Fatigue bei myeloproliferativen Neoplasien validiert. Das Instrument erfasst die Ermüdung gerade jetzt, die übliche Ermüdung in den letzten 24 Stunden, die stärkste Ermüdung in den letzten</p>
--	---

	<p>24 Stunden sowie die Beeinträchtigung durch die Fatigue in Bezug auf allgemeine Aktivität, Stimmung, Gehvermögen, normale Arbeit, Beziehung zu anderen Menschen sowie Lebensfreude. Alle Fragen werden von den Patienten auf einer Skala von 0 (keine Einschränkung) bis 10 bewertet. Der globale Fatigue-Score ist der Mittelwert aus den einzelnen Komponenten. Eine Reduktion der Werte bedeutet eine Verbesserung der Symptomlast.</p> <p>Die Auswertung der Veränderung in der Fatigue zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline erfolgte für jedes Item des BFI und den globalen Fatigue-Score mittels ANCOVA mit Adjustierung für die Baseline-Werte.</p> <p><u>Darstellung:</u> Für jedes Item des BFI und den globalen Fatigue-Score wird dargestellt: die Zahl der Patienten sowie für die Veränderung gegenüber Baseline der Mittelwert mit Standardfehler, der LS-Mean mit Standardfehler, das 95%-KI und der p-Wert. Da nur ein Zeitpunkt nach Baseline ausgewertet wurde, wird der Verlauf über die Zeit nicht grafisch dargestellt.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population anhand der für die Auswertung des BFI geeigneten Population (BFI HRQoL-evaluable Population), definiert als alle Patienten der ITT-Population mit vorliegendem globalen Fatigue-Score zu Baseline.</p> <p><u>Zensurierung/Imputation:</u> Werte für Patienten mit Dosiserhöhung > 400 mg wurden ab dem Zeitpunkt der Dositration als fehlend erachtet. Fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert, wobei der Baseline-Wert nicht in den Behandlungszeitraum übertragen wurde.</p>
<p>ANCOVA: Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance); BFI: Brief Fatigue Inventory; CT: Computertomografie; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS-Mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least Square Mean); MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed Effect Model for Repeated Measurements); MPN-SAF: Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; MRT: Magnetresonanztomografie; NRI: Non-Responder-Imputation; TSS: Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score); UE: unerwünschte Ereignisse</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Die Endpunkterheber waren für alle Endpunkte, die nicht auf MRT/CT beruhen, nicht verblindet. Für die Operationalisierungen Milzansprechrates (Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ gegenüber Baseline) und Milzvolumen (prozentuale Veränderung gegenüber Baseline) erfolgte die Auswertung anhand von MRT-/CT-Aufnahmen, die zentral in verblindeter Weise begutachtet wurden, sodass für diese Operationalisierungen der Endpunkterheber verblindet war. Die Analysen wurden auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotentials kann entsprechend den Dossievorgaben dennoch nicht vorgenommen werden, da die Studie JAKARTA2 keine RCT ist.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

4.3.2.3.2.1 Milzansprechen (MRT/CT)**Hauptanalyse: Milzansprechrates (MRT/CT)**

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Milzansprechrates: Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ zum Ende von Zyklus 3 und Zyklus 6 gegenüber Baseline (Imputation: NRI) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis	Anteil Patienten mit Ereignis % [95%-KI]	Patienten mit imputierten Werten n (%)
Ansprechrates im Milzvolumen zum Ende von Zyklus 3 (Woche 12), Imputation: NRI			
97	34	35,1 [25,6; 45,4]	30 (30,9)
Ansprechrates im Milzvolumen zum Ende von Zyklus 6 (Woche 24), Imputation: NRI			
97	20	20,6 [13,1; 30,0]	67 (69,1)
Ansprechen im Milzvolumen zum Ende von Zyklus 3 und 6, Imputation: NRI			
97	18	18,6 [11,4; 27,7]	69 (71,1)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Patienten mit Dosistitration > 400 mg wurden ab diesem Zeitpunkt als Non-Responder gewertet.			
KI = Konfidenzintervall; NRI = Non-Responder-Imputation. Quelle: Celgene 2021b			

In der Studie JAKARTA2 zeigte sich mit Fedratinib bei 35,1 % (95%-KI: [25,6; 45,4]) der Patienten ein Milzansprechen zum Ende von Zyklus 3 und bei 20,6 % (95%-KI: [13,1; 30,0]) der Patienten zum Ende von Zyklus 6. Der Anteil der Patienten, die zu beiden Zeitpunkten ein Milzansprechen aufwiesen, betrug 18,6 % (95%-KI: [11,4; 27,7]).

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Milzansprechrates: Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline (Imputation: LOCF), aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis	Anteil Patienten mit Ereignis % [95%-KI]	Patienten mit imputierten Werten n (%)
Ansprechrates im Milzvolumen zum Ende von Zyklus 6 (Woche 24), Imputation: LOCF			
97	31	32,0 [22,9; 42,2]	67 (69,1)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Nach Titration > 400 mg erfolgte eine LOCF-Imputation, falls der Wert zum Ende von Zyklus 3 (Woche 12) verfügbar war. Andernfalls wurde der betreffende Patient als Non-Responder gewertet.			
KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward Imputation. Quelle: Celgene 2021b			

In der Sensitivitätsanalyse mittels LOCF wurde für Patienten mit Dosistitration der Wert zum Ende von Zyklus 3 imputiert, sofern verfügbar. In dieser Analyse zeigte sich in der Studie JAKARTA2 mit Fedratinib bei 32,0 % (95%-KI: [22,9; 42,2]) der Patienten ein Milzansprechen zum Ende von Zyklus 6.

Ergänzende Analyse zum Milzansprechen (MRT/CT), Prozentuale Veränderung des Milzvolumens

In Abbildung 4-29 ist die prozentuale Veränderung des Milzvolumens im Zeitverlauf für die Gesamtpopulation grafisch dargestellt. Die Waterfall-Plots in Abbildung 4-30 und Abbildung 4-31 illustrieren für jeden einzelnen Patienten die prozentuale Veränderung des Milzvolumens zum Ende von Zyklus 3 bzw. Zyklus 6 gegenüber Baseline.

Zum Ende von Zyklus 3 zeigte sich mit Fedratinib eine Milzvolumenreduktion um einen LS-Mean von $-31,0\%$ (95%-KI: $[-36,6; -25,4]$) und zum Ende von Zyklus 6 um $-29,8\%$ (95%-KI: $[-35,4; -24,1]$), jeweils gegenüber Baseline (Tabelle 4-111 in Anhang 4-G).

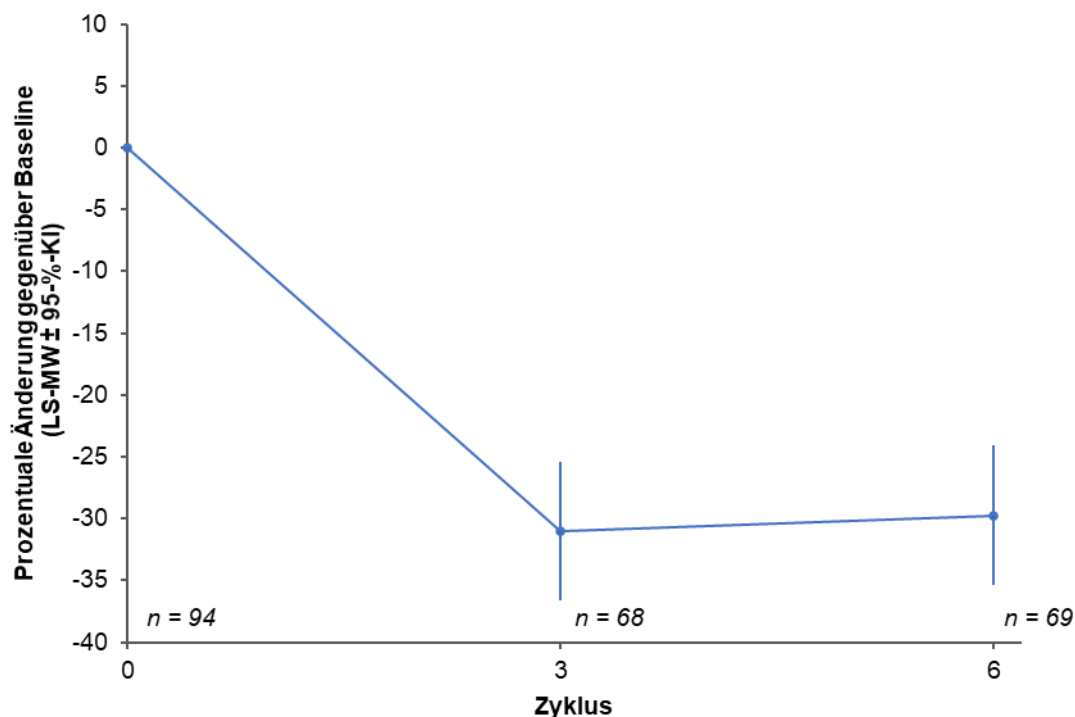


Abbildung 4-29: Mittlerer Zeitverlauf für den Endpunkt Prozentuale Veränderung des Milzvolumens gegenüber Baseline aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

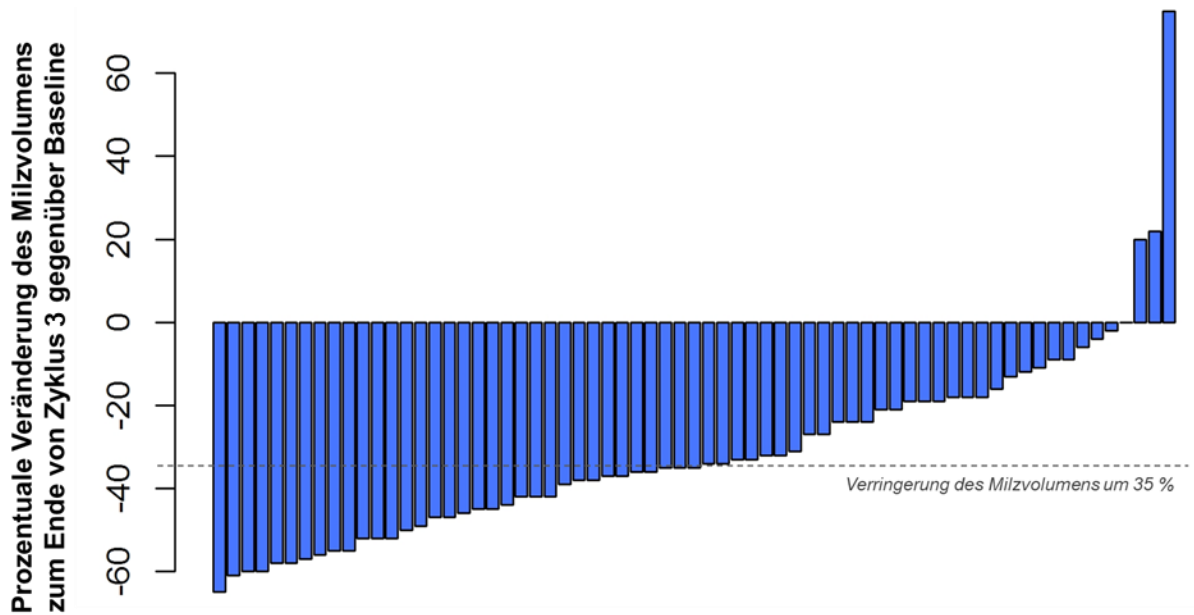


Abbildung 4-30: Waterfall-Plot für den Endpunkt Prozentuale Veränderung des Milzvolumens zum Ende von Zyklus 3 (Woche 12) gegenüber Baseline (MRT/CT) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

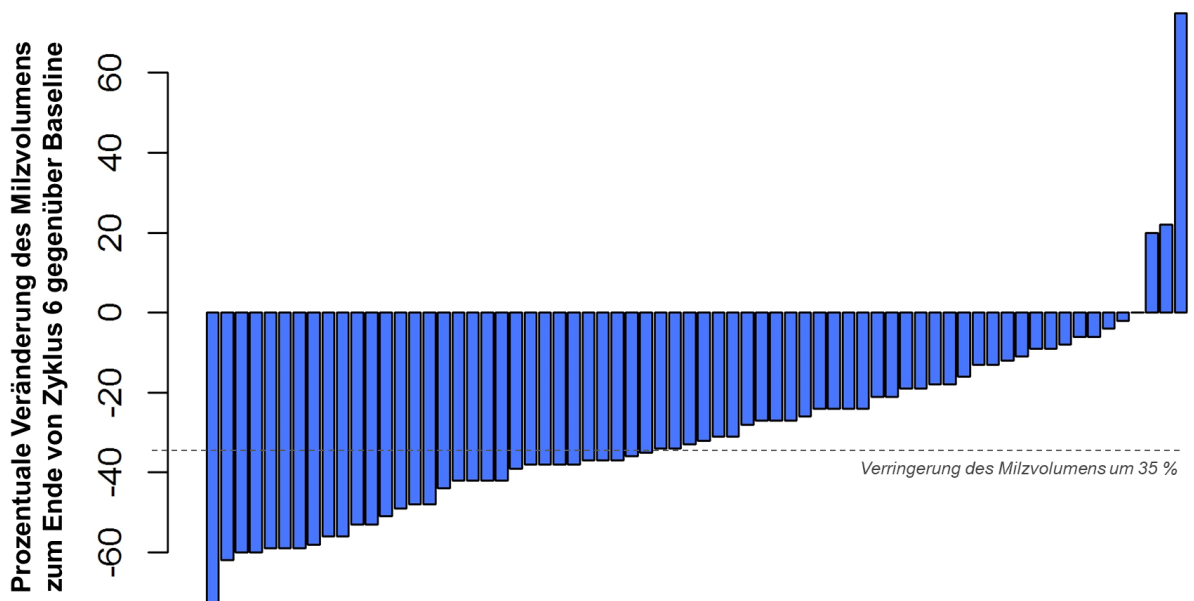


Abbildung 4-31: Waterfall-Plot für den Endpunkt Prozentuale Veränderung des Milzvolumens zum Ende von Zyklus 6 (Woche 24) gegenüber Baseline (MRT/CT) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

4.3.2.3.3.2 Symptomansprechen (modifizierter MFSAF)

Hauptanalyse Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF)

Tabelle 4-75: Ergebnisse für die Time-to-Event-Analyse, Endpunkt Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Score	Anzahl Patienten	Patienten mit Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline n (%)	Patienten mit Zensierung n (%)	Mediane Zeit bis zum Ansprechen in Wochen [95%-KI]
Gesamtsymptomscore (TSS)	90	40 (44,4)	50 (55,6)	23,7 [8,4; n.b.]
Nachtschweiß	90	55 (61,1)	35 (38,9)	4,3 [4,0; 8,0]
Juckreiz	90	33 (36,7)	57 (63,3)	8,0 [7,7; n.b.]
Abdominale Beschwerden	90	45 (50,0)	45 (50,0)	15,9 [8,1; 23,9]
Völlegefühl	90	49 (54,4)	41 (45,6)	9,6 [8,0; 16,0]
Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite	90	54 (60,0)	36 (40,0)	7,7 [4,1; 8,0]
Muskel-/Knochenschmerzen	90	39 (43,3)	51 (56,7)	16,0 [8,1; n.b.]
<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). Bei Titration > 400 mg wurden die Patienten zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung zensiert.</p> <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. Fehlende Werte nach Baseline wurden als Nicht-Verbesserung gewertet.</p> <p>ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; MFSAF = Myelofibrosis Symptom Assessment Form; n.b. = nicht berechenbar; TSS = Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score). Quelle: Celgene 2021a</p>				

In der Studie JAKARTA2 zeigte sich bei 44,4 % der Patienten eine Verbesserung um ≥ 50 % im TSS des modifizierten MFSAF. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen im TSS betrug 23,7 Wochen (95%-KI: [8,4; nicht erreicht]). Bei den Einzelkomponenten des modifizierten MFSAF, die in den TSS eingehen, betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen zwischen 4,3 Wochen (95%-KI: [4,0; 8,0]) bei der Komponente „Nachtschweiß“ und 16,0 Wochen (95%-KI: [8,1; nicht erreicht]) bei der Komponente „Muskel-/Knochenschmerzen“.

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-32 bis Abbildung 4-38 dargestellt.

Angaben zu den Rücklaufquoten je Erhebungszeitpunkt finden sich in Anhang 4-G.

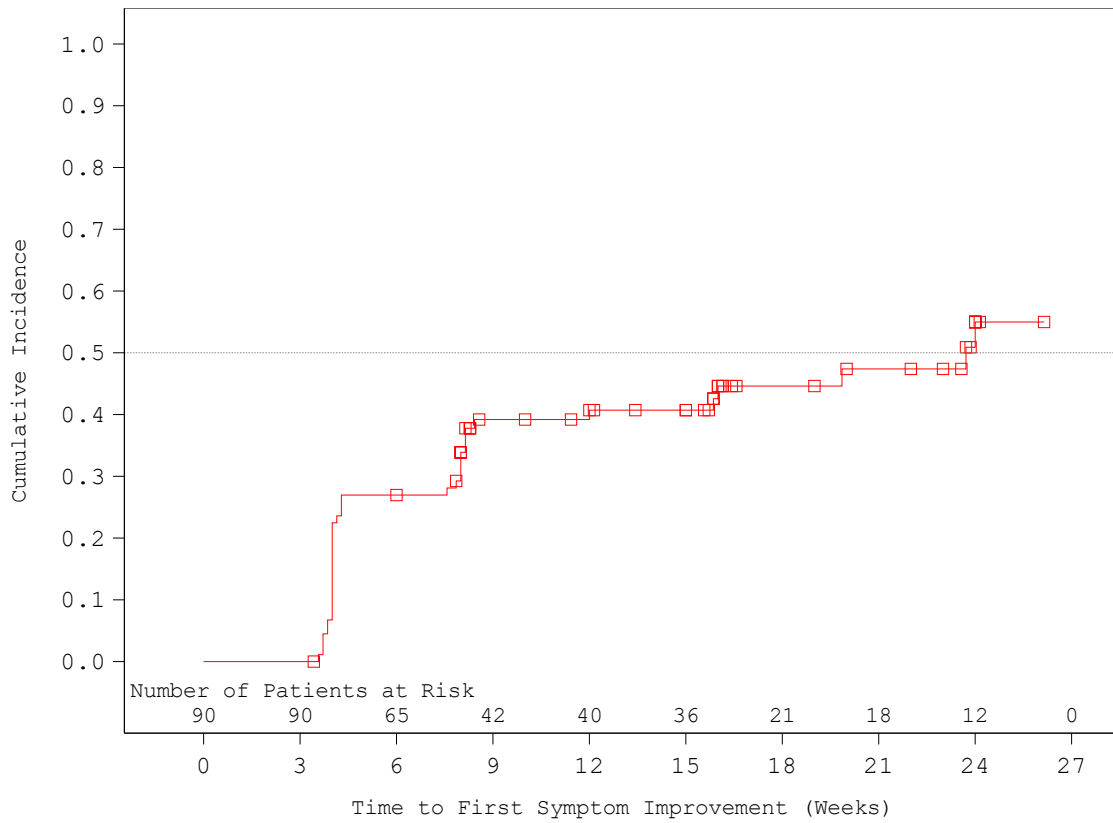


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF), TSS, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

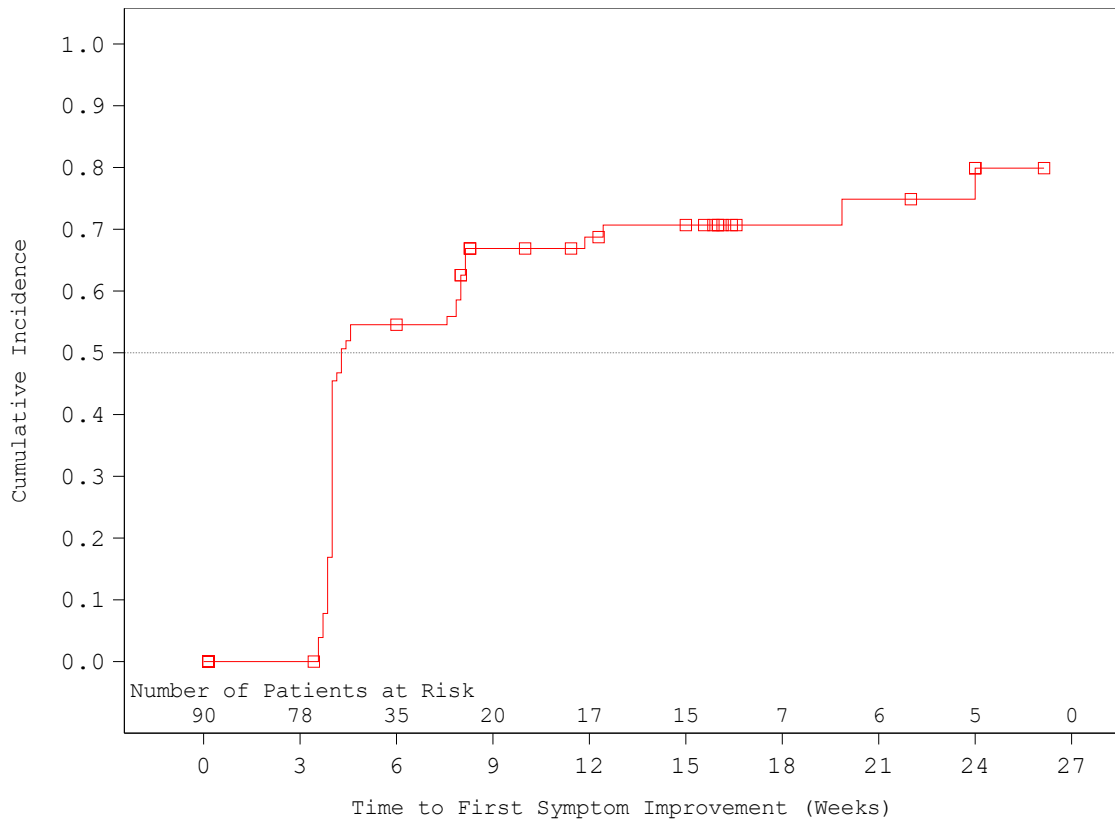


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF), Nachtschweiß, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

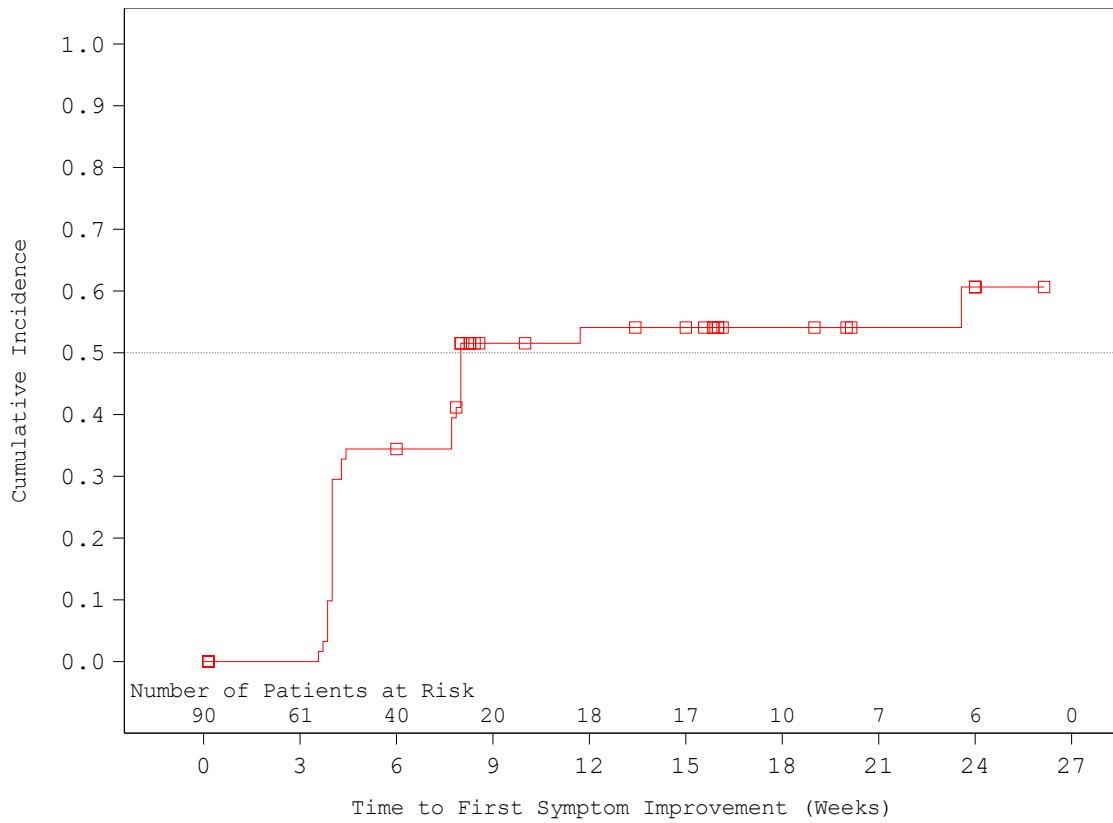


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF), Juckreiz, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

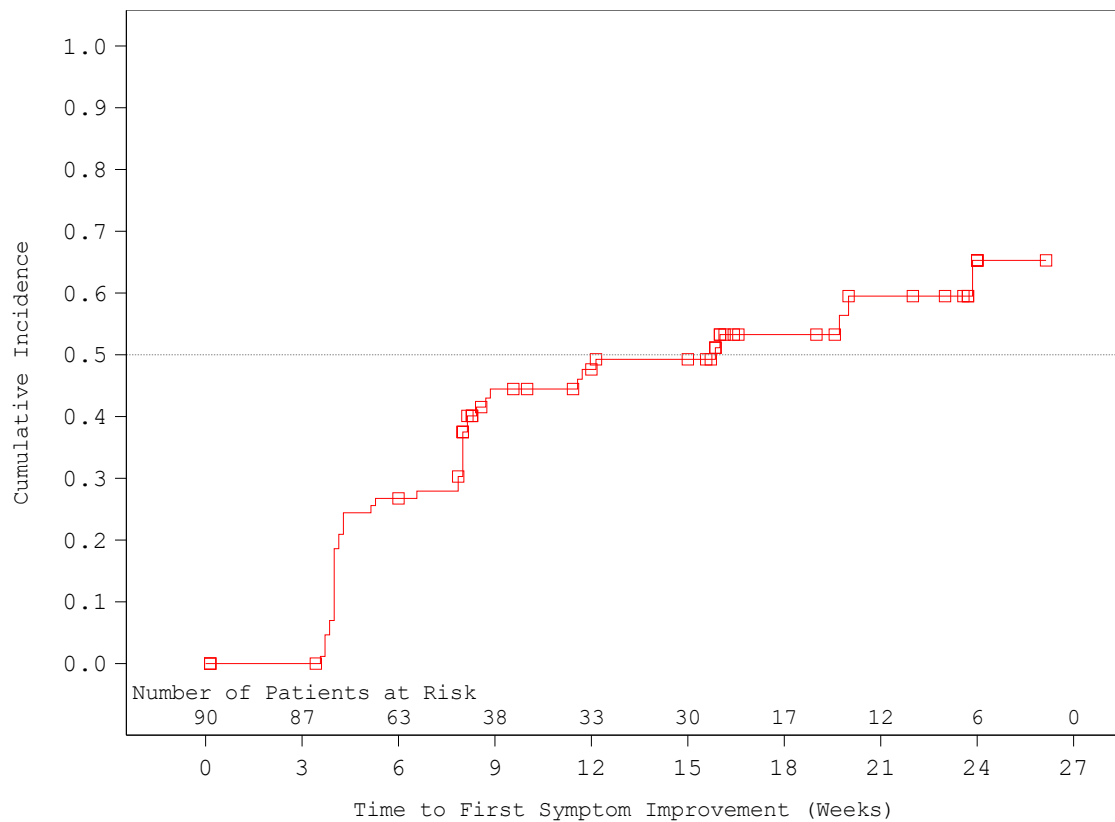


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF), Abdominale Beschwerden, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

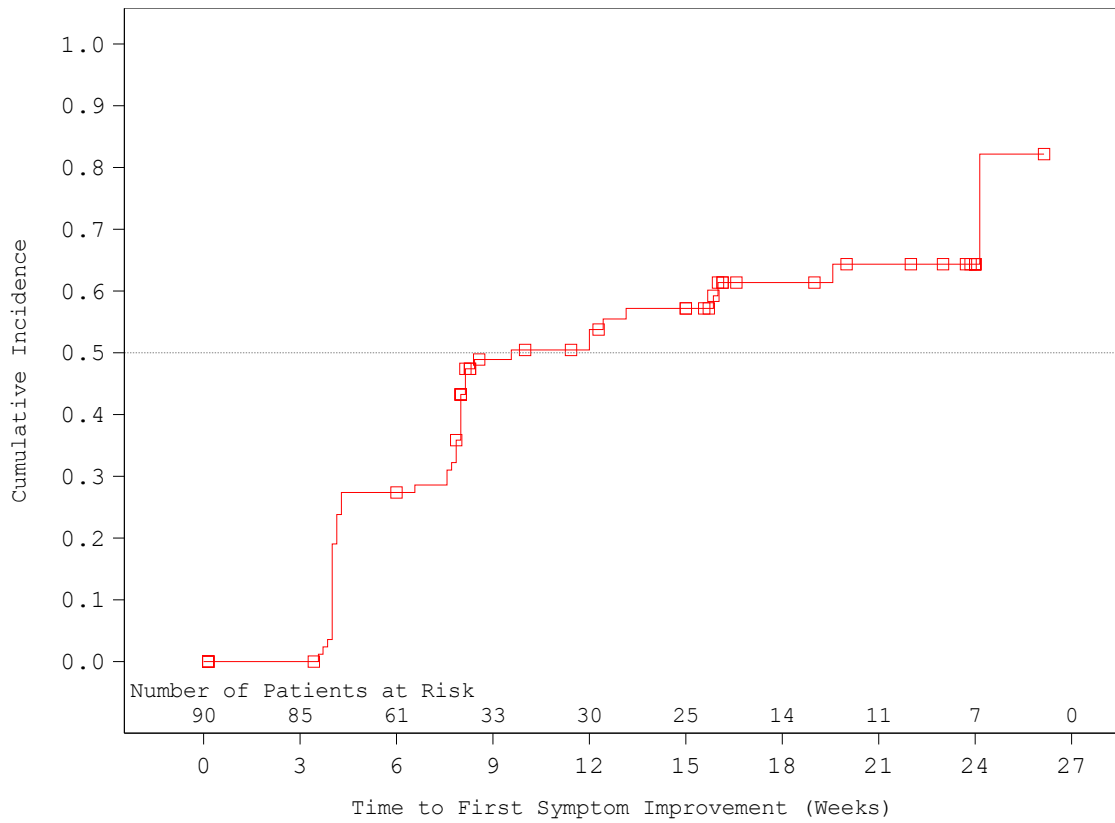


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF), Völlegefühl, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

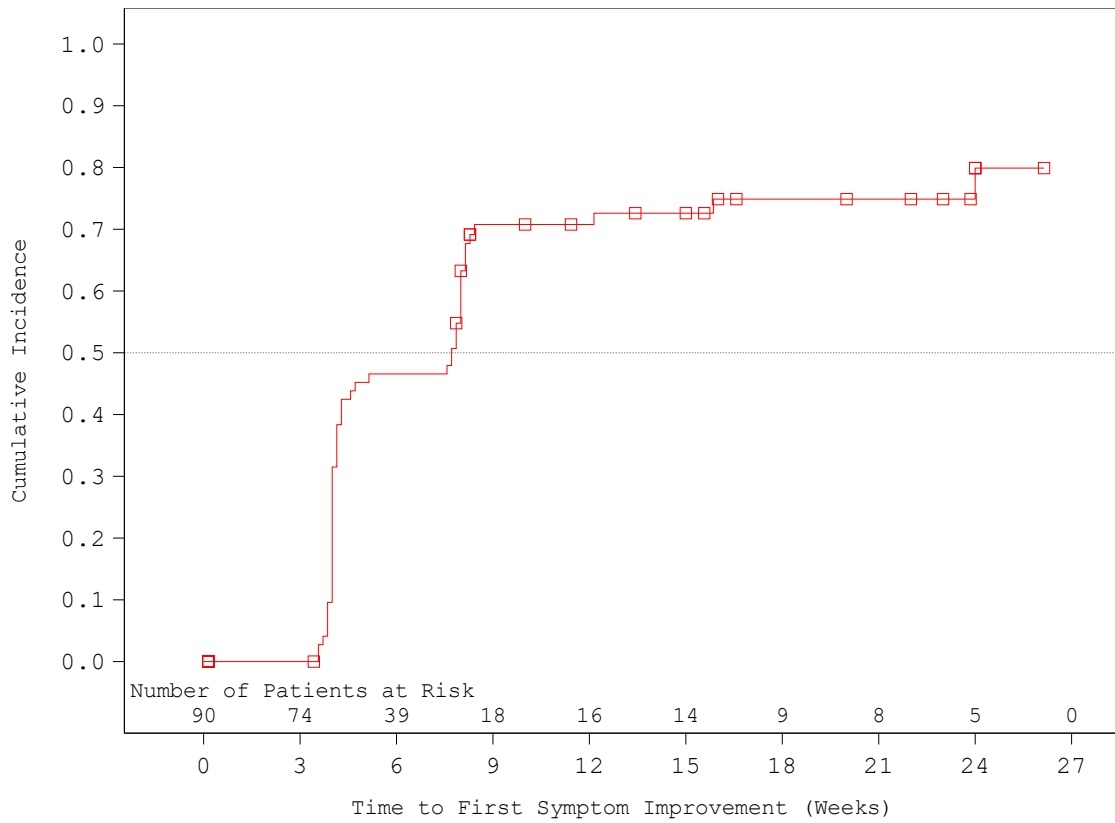


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF), Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

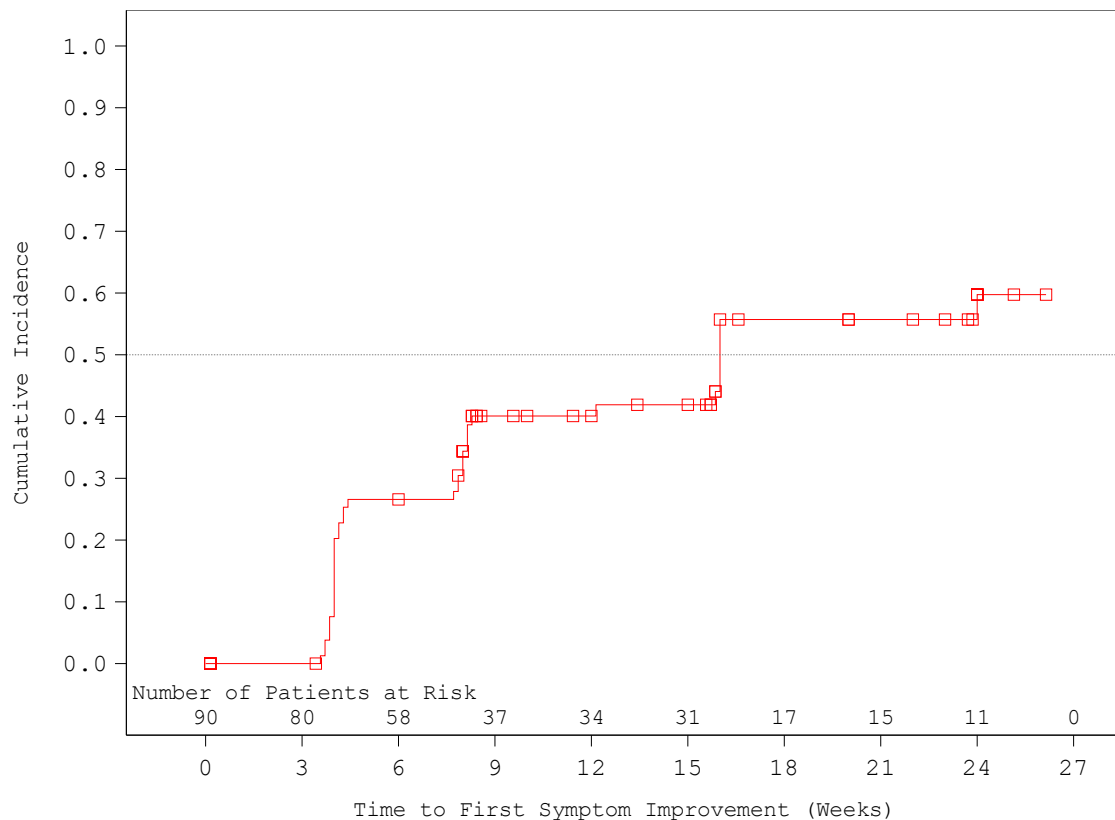


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF), Muskel-/Knochenschmerzen, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ergänzende Analyse zum Symptomansprechen (modifizierter MFSAF): Veränderung gegenüber Baseline

In den folgenden Abbildungen, Abbildung 4-39 bis Abbildung 4-45, ist die Veränderung des TSS und der einzelnen Komponenten des modifizierten MFSAF über die Zeit grafisch dargestellt.

Gemäß ANCOVA (Tabelle 4-113 in Anhang 4-G) zeigte sich mit Fedratinib zu jedem Zeitpunkt bis zum Ende von Zyklus 6 eine Reduktion (Verbesserung) im TSS des modifizierten MFSAF. Die Verbesserung gegenüber Baseline ist für alle Zeitpunkte statistisch signifikant ($p < 0,001$). Auch für jede der sechs Einzelkomponenten des modifizierten MFSAF, die in den TSS eingehen, zeigte sich durchgängig zu jedem Zeitpunkt eine signifikante Verbesserung gegenüber Baseline.

Gemäß MMRM (Tabelle 4-114 in Anhang 4-G) zeigte sich in über die Zeit bis zum Ende von Zyklus 6 mit Fedratinib eine Reduktion (Verbesserung) im TSS des modifizierten MFSAF um

einen LS-Mean von $-7,31$ (95%-KI: $[-8,70; -5,92]$). Auch für jede der sechs Einzelkomponenten des modifizierten MFSAF, die in den TSS eingehen, zeigte sich eine Verbesserung über die Zeit.

Diese Ergebnisse bestätigen den signifikanten Vorteil zugunsten von Fedratinib beim Symptomsprechen.

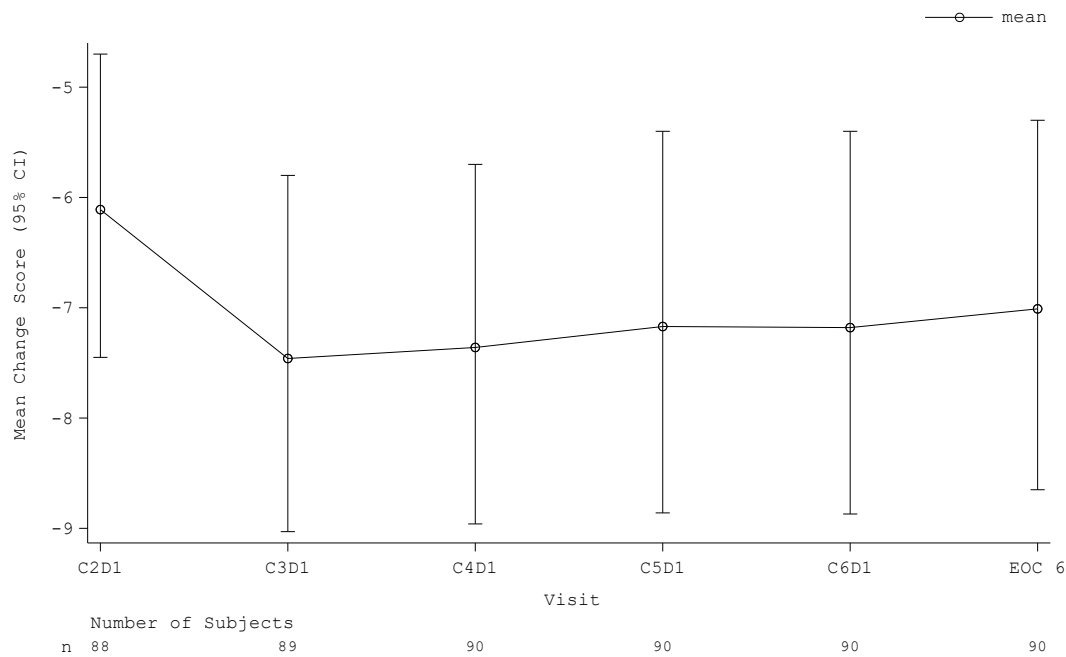


Abbildung 4-39: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Symptome: Veränderung im Gesamtsymptomscore (TSS) des modifizierten MFSAF gegenüber Baseline aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

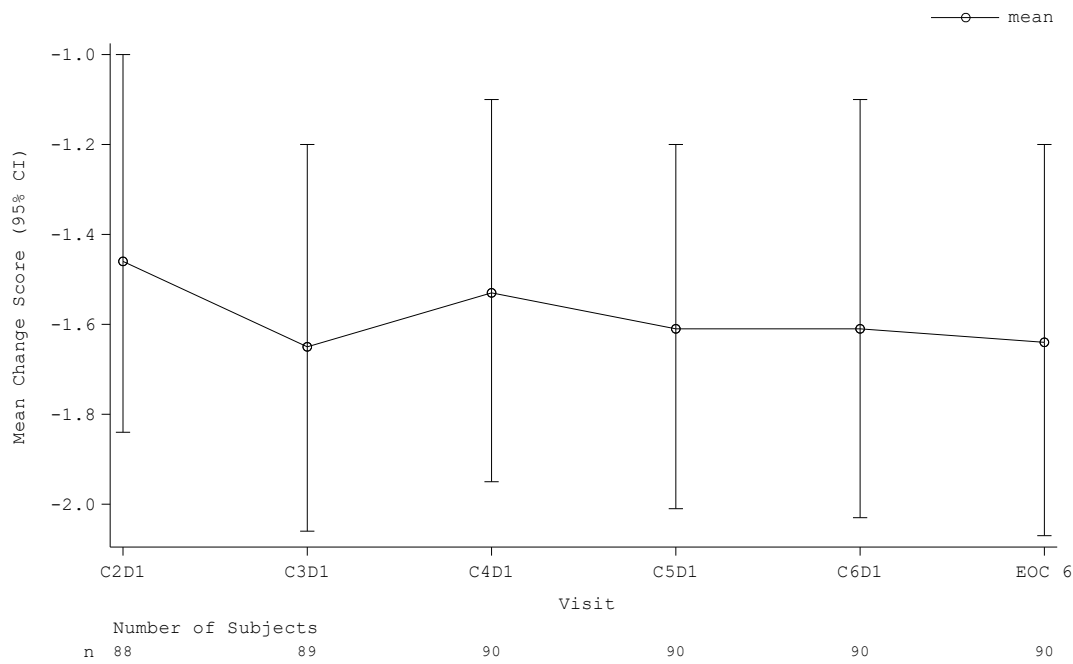


Abbildung 4-40: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Symptome: Veränderung im modifizierten MFSAF, Score für Nachtschweiß, gegenüber Baseline aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

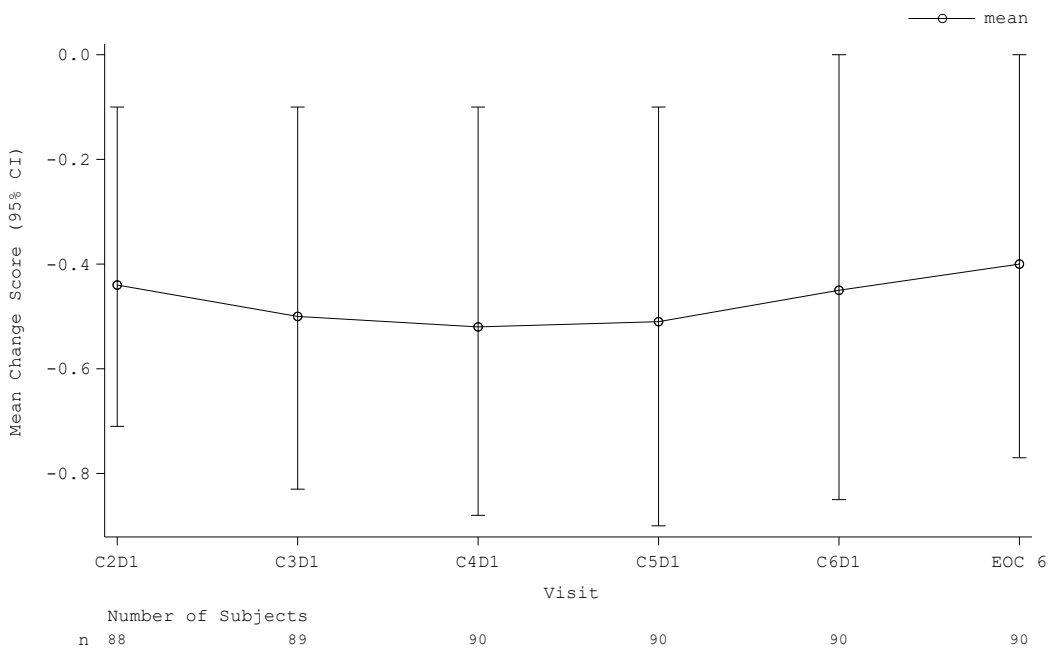


Abbildung 4-41: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Symptome: Veränderung im modifizierten MFSAF, Score für Juckreiz, gegenüber Baseline aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

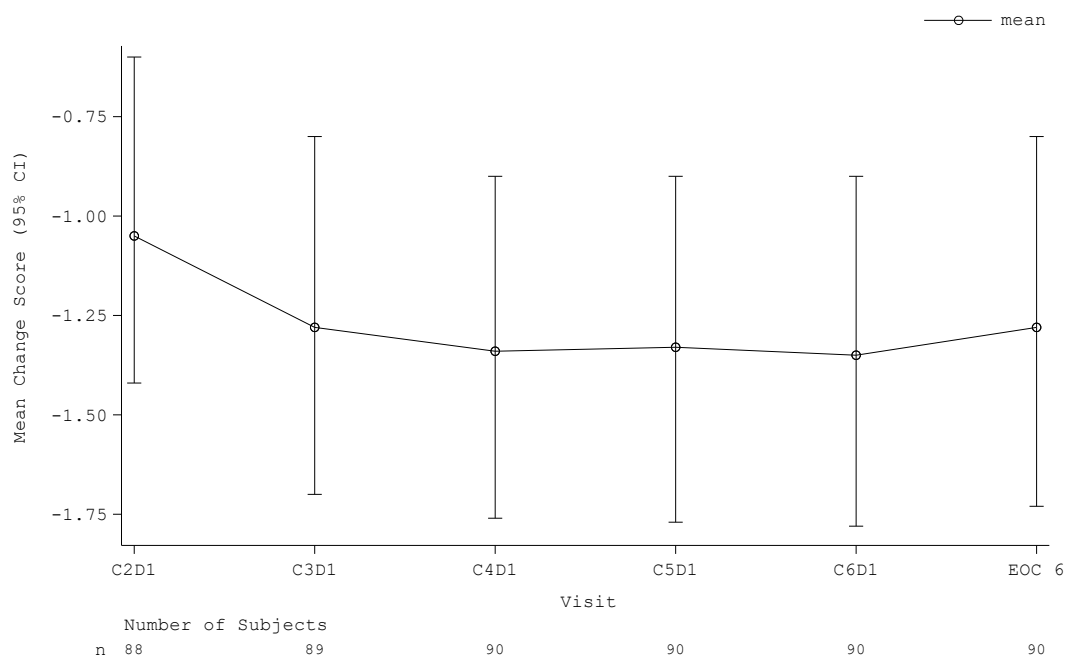


Abbildung 4-42: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Symptome: Veränderung im modifizierten MFSAF, Score für Abdominale Beschwerden, gegenüber Baseline aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

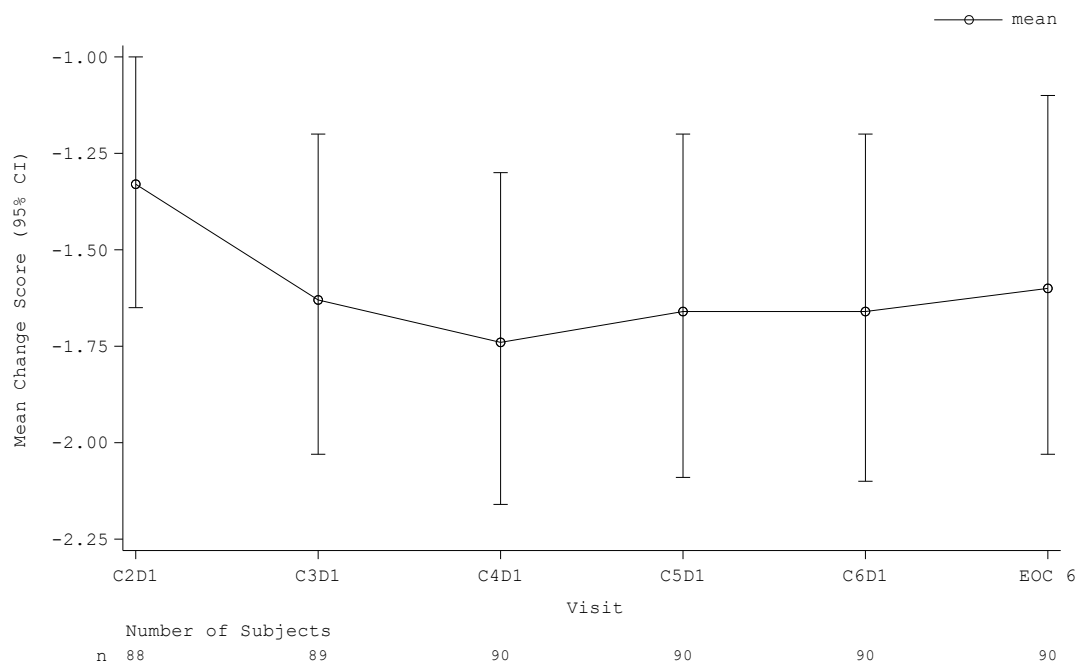


Abbildung 4-43: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Symptome: Veränderung im modifizierten MFSAF, Score für Völlegefühl, gegenüber Baseline aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

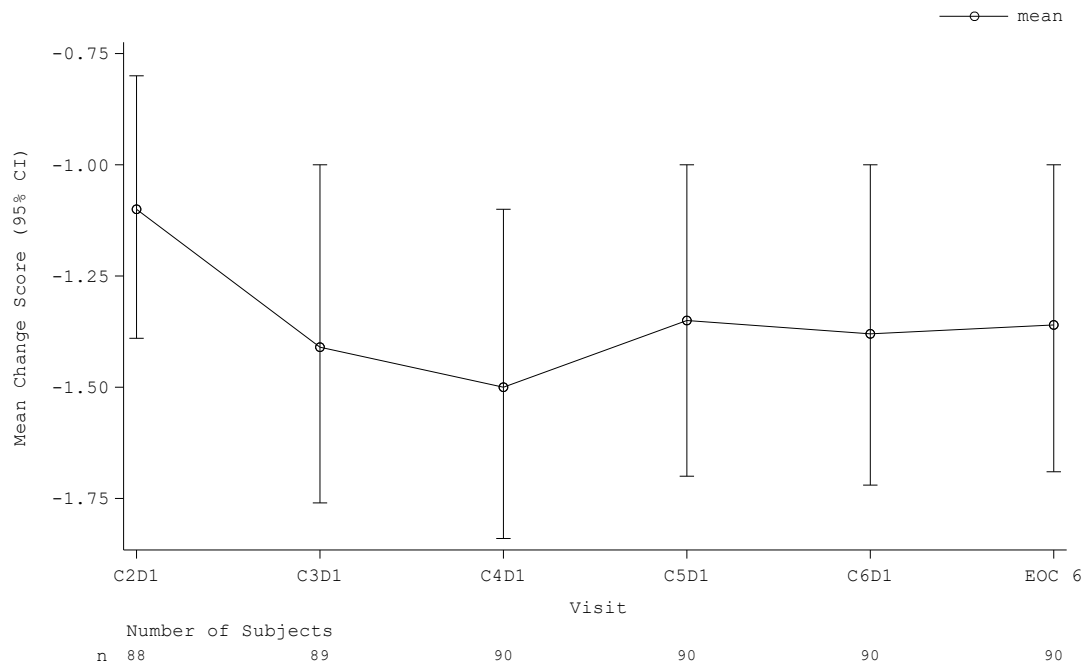


Abbildung 4-44: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Symptome: Veränderung im modifizierten MFSAF, Score für Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite, gegenüber Baseline aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

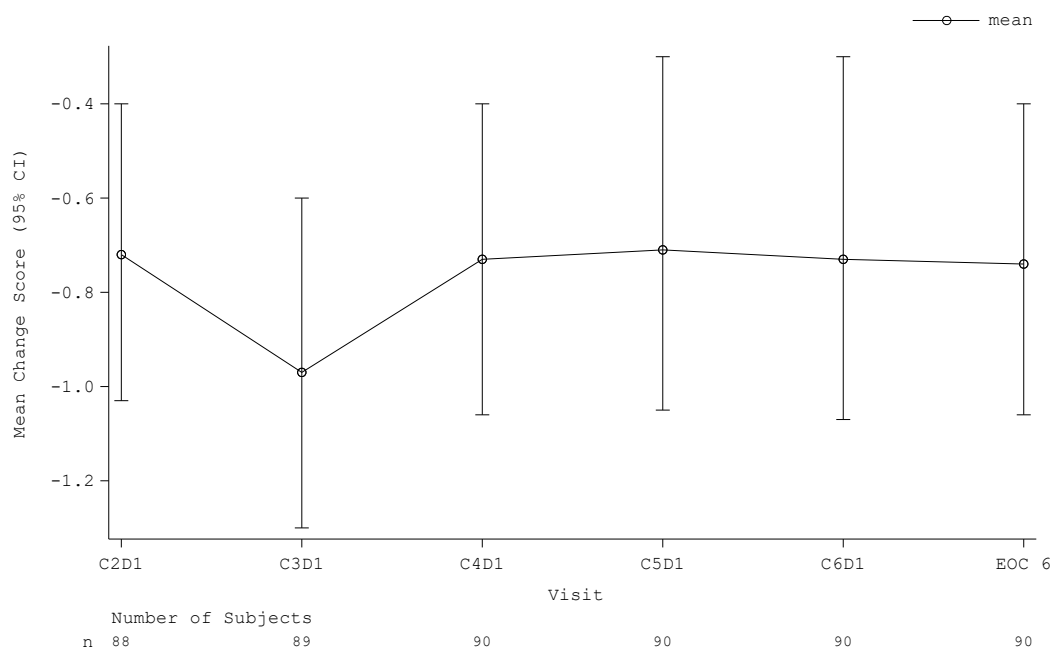


Abbildung 4-45: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Symptome: Veränderung im modifizierten MFSAF, Score für Muskel-/Knochenschmerzen, gegenüber Baseline aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.2.3.3.2.3 Weitere ergänzende Analysen zum Milz- und Symptomansprechen

Milzgröße (Palpation): Ansprechrate in der Milzgröße

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Ansprechrate in der Milzgröße (Palpation) zum Ende von Zyklus 3 und Zyklus 6 (Imputation: NRI) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis	Anteil Patienten mit Ereignis % [95%-KI]	Patienten mit imputierten Werten n (%)
Ansprechrate in der Milzgröße (Palpation) zum Ende von Zyklus 3 (Woche 12), Imputation: NRI			
97	31	32,0 [22,9; 42,2]	31 (32,0)
Ansprechrate in der Milzgröße (Palpation) zum Ende von Zyklus 6 (Woche 24), Imputation: NRI			
97	23	23,7 [15,7; 33,4]	62 (63,9)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.			
Patienten mit fehlenden Werten oder Titration > 400 mg wurden ab diesem Zeitpunkt als Non-Responder gewertet (NRI).			
KI = Konfidenzintervall; NRI = Non-Responder Imputation. Quelle: Celgene 2021b			

In der Studie JAKARTA2 zeigte sich mit Fedratinib zum Ende von Zyklus 3 bei 32,0 % (95%-KI: [22,9; 42,2]) und zum Ende von Zyklus 6 bei 23,7 % (95%-KI: [15,7; 33,4]) der Patienten ein Ansprechen in der Milzgröße gemäß Palpation, definiert als Reduktion der Milzgröße um ≥ 50 % gegenüber Baseline.

Symptomlast (MPN-SAF), Veränderung zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Symptomlast (MPN-SAF): Veränderung zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline (ANCOVA) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Score	Anzahl Patienten ^a n (%)	Veränderung gegenüber Baseline (ANCOVA)			
		Mittelwert (SE)	LS-Mean (SE)	95%-KI	p-Wert ^b
Völlegefühl	21	-0,57 (0,82)	-0,57 (0,55)	[-1,73; 0,58]	0,313
Bauchschmerzen	20	0,00 (0,70)	0,00 (0,60)	[-1,26; 1,26]	1,000
Abdominale Beschwerden	21	0,14 (0,74)	0,14 (0,54)	[-0,98; 1,27]	0,793
Inaktivität	21	-0,38 (0,60)	-0,38 (0,49)	[-1,41; 0,65]	0,448
Probleme mit Kopfschmerzen	20	-0,05 (0,25)	-0,05 (0,22)	[-0,52; 0,42]	0,826
Konzentrationsprobleme	21	-1,24 (0,44)	-1,24 (0,40)	[-2,08; -0,39]	0,006
Schwindelgefühl	20	0,00 (0,58)	0,00 (0,57)	[-1,19; 1,19]	1,000
Taubheitsgefühl	21	-0,24 (0,52)	-0,24 (0,47)	[-1,21; 0,74]	0,615
Schlaflosigkeit	21	-1,33 (0,69)	-1,33 (0,55)	[-2,48; -0,19]	0,025
Depression	21	-0,90 (0,62)	-0,90 (0,49)	[-1,93; 0,12]	0,079

Score	Anzahl Patienten ^a n (%)	Veränderung gegenüber Baseline (ANCOVA)			
		Mittelwert (SE)	LS-Mean (SE)	95-%-KI	p-Wert ^b
Sexuelle Dysfunktion	14	1,93 (0,93)	1,93 (0,92)	[-0,07; 3,93]	0,057
Husten	20	-0,85 (0,46)	-0,85 (0,34)	[-1,56; -0,14]	0,022
Nachtschweiß	21	-1,81 (0,39)	-1,81 (0,26)	[-2,36; -1,26]	<0,001
Juckreiz	21	-1,19 (0,59)	-1,19 (0,54)	[-2,31; -0,07]	0,039
Knochenschmerzen	21	0,00 (0,72)	0,00 (0,66)	[-1,37; 1,37]	1,000
Fieber	21	-1,33 (0,61)	-1,33 (0,28)	[-1,92; -0,75]	<0,001
Ungewollter Gewichtsverlust	18	-1,83 (1,17)	-1,83 (0,67)	[-3,25; -0,42]	0,014
Gesamt-Lebensqualität	21	-0,81 (0,47)	-0,81 (0,38)	[-1,60; -0,02]	0,045
<p>Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population anhand der für die Auswertung des MPN-SAF geeigneten Population (MPN-SAF HRQoL-evaluable Population), definiert als alle Patienten der ITT-Population mit einem Wert für mindestens 9 der 18 Items des MPN-SAF zu Baseline.</p> <p>Bei Titration > 400 mg wurden die Werte ab diesem Zeitpunkt als fehlend bewertet. Die Imputation fehlender Werte erfolgte mittels LOCF. Der Baseline-Wert wurde nicht in den Behandlungszeitraum übertragen.</p> <p>a: Anzahl Patienten in der Analysepopulation zur angegebenen Visite.</p> <p>b: berechnet mittels ANCOVA mit Adjustierung für die Baseline-Werte.</p> <p>ANCOVA = Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance); ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward; LS-Mean = Kleinste-Quadrate-Mittelwert; MFSAF = Myelofibrosis Symptom Assessment Form; n.b. = nicht berechenbar; TSS = Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score). Quelle: Celgene 2021a</p>					

Der Endpunkt Symptomlast (MPN-SAF) wird nur ergänzend dargestellt und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da der Anteil der Patienten mit Daten weniger als 70 % der Gesamtpopulation beträgt.

In der Studie JAKARTA2 zeigten sich mit Fedratinib in mehreren Items des MPN-SAF zum Ende von Zyklus 6 statistisch signifikante Verbesserungen gegenüber Baseline. Dies gilt für die Items Konzentrationsprobleme (LS-Mean -1,24; 95-%-KI: [-2,08; -0,39]; p = 0,006), Schlaflosigkeit (LS-Mean -1,33; 95-%-KI: [-2,48; -0,19]; p = 0,025), Husten (LS-Mean -0,85; 95-%-KI: [-1,56; -0,14]; p = 0,022), Nachtschweiß (LS-Mean -1,81; 95-%-KI: [-2,36; -1,26]; p < 0,0001), Juckreiz (LS-Mean -1,19; 95-%-KI: [-2,31; -0,07]; p = 0,039), Fieber (LS-Mean -1,33; 95-%-KI: [-1,92; -0,75]; p < 0,001), ungewollter Gewichtsverlust (LS-Mean -1,83; 95-%-KI: [-3,25; -0,42]; p = 0,014) und Gesamt-Lebensqualität (LS-Mean -0,81; 95-%-KI: [-1,60; -0,02]; p = 0,045).

Angaben zu den Rücklaufquoten je Erhebungszeitpunkt finden sich in Anhang 4-G.

Fatigue (BFI), Veränderung gegenüber Baseline

Tabelle 4-78: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Fatigue (BFI): Veränderung zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline (ANCOVA) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Score	Anzahl Patienten ^a n (%)	Veränderung gegenüber Baseline (ANCOVA)			
		Mittelwert (SE)	LS-Mean (SE)	95-%-KI	p-Wert ^b
Globaler Fatigue-Score	24	-0,46 (0,47)	-0,46 (0,41)	[-1,32; 0,39]	0,271
Ermüdung gerade jetzt	24	-0,54 (0,52)	-0,54 (0,47)	[-1,51; 0,43]	0,258
Übliche Ermüdung in den letzten 24 Stunden	24	-0,67 (0,50)	-0,67 (0,45)	[-1,60; 0,26]	0,151
Stärkste Ermüdung in den letzten 24 Stunden	24	-0,54 (0,48)	-0,54 (0,43)	[-1,43; 0,35]	0,220
Allgemeine Aktivität	24	-0,67 (0,58)	-0,67 (0,45)	[-1,59; 0,26]	0,150
Stimmung	24	-0,46 (0,62)	-0,46 (0,49)	[-1,47; 0,55]	0,357
Gehvermögen	24	-0,46 (0,61)	-0,46 (0,54)	[-1,57; 0,66]	0,403
Normale Arbeit	24	-0,83 (0,56)	-0,83 (0,48)	[-1,83; 0,16]	0,096
Beziehung zu anderen Menschen	23	0,26 (0,67)	0,26 (0,56)	[-0,90; 1,42]	0,646
Lebensfreude	23	-0,30 (0,68)	-0,30 (0,58)	[-1,51; 0,91]	0,607

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population anhand der für die Auswertung des BFI geeigneten Population (BFI HRQoL-evaluable Population), definiert als alle Patienten der ITT-Population mit vorliegendem globalen Fatigue-Score zu Baseline.

Bei Titration > 400 mg wurden die Werte ab diesem Zeitpunkt als fehlend bewertet. Die Imputation fehlender Werte erfolgte mittels LOCF. Der Baseline-Wert wurde nicht in den Behandlungszeitraum übertragen.

a: Anzahl Patienten in der Analysepopulation zur angegebenen Visite.
b: berechnet mittels ANCOVA mit Adjustierung für die Baseline-Werte.

ANCOVA = Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance); ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward; LS-Mean = Kleinste-Quadrate-Mittelwert; MFSAF = Myelofibrosis Symptom Assessment Form; n.b. = nicht berechenbar; TSS = Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score). Quelle: Celgene 2021a

Der Endpunkt Fatigue (BFI) wird nur ergänzend dargestellt und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da der Anteil der Patienten mit Daten weniger als 70 % der Gesamtpopulation beträgt.

In der Studie JAKARTA2 zeigte sich mit Fedratinib im Gesamt-Fatigue-Score des BFI zum Ende von Zyklus 6 eine numerische, aber statistisch nicht signifikante Verbesserung gegenüber Baseline mit einem LS-Mean von -0,46 (95-%-KI: [-1,32; 0,39]; p = 0,271). In keinem Item des BFI ergaben sich zum Ende von Zyklus 6 statistisch signifikante Veränderungen gegenüber Baseline.

Angaben zu den Rücklaufquoten je Erhebungszeitpunkt finden sich in Anhang 4-G.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie JAKARTA2 sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1)

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3 Endpunkt Morbidität: Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen) – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-79: Operationalisierung von Gesundheitszustand – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
JAKARTA2	<p>Der Gesundheitszustand wird auf Basis der Symptomskalen des generischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 anhand der folgenden Hauptanalyse dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen): Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte <p>Zudem werden ergänzende Analysen gezeigt.</p> <p><u>Hauptanalyse EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte</u></p> <p>Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen zur Symptomatik (Symptomskalen) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskalen). Die Symptomskalen erfassen den Gesundheitszustand anhand der Symptome Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation und Diarrhoe. Die Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, werden vom Patienten jeweils auf einer vierstufigen Skala beantwortet und anschließend auf eine lineare Skala von 0 bis 100 transformiert. Hohe Werte zeigen eine ausgeprägte Symptomatik an, eine Verringerung des Wertes bedeutet eine Verbesserung der Symptomatik.</p> <p>Der Endpunkt wurde zu Baseline, jeweils zum ersten Tag eines neuen Zyklus und zum Ende von Zyklus 6 erhoben.</p> <p>Die Zeit bis zur Verbesserung in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte wurde mit der Kaplan-Meier-Methode bestimmt.</p> <p><u>Darstellung:</u> Dargestellt wird für jede Symptomskala des EORTC QLQ-C30 die Anzahl der Patienten, Anzahl und Anteil der Patienten mit Verbesserung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline, Zahl und Anteil der Patienten mit Zensurierung sowie die mediane Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte in Wochen mit 95%-KI. Zudem wird jeweils die dazugehörige Kaplan-Meier-Kurve gezeigt.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> 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><u>Zensurierung/Imputation:</u> 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. Bei Titration > 400 mg wurden die Patienten zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung zensiert.</p> <p>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><u>Ergänzende Analyse EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): Veränderung gegenüber Baseline</u></p> <p>Die Veränderung gegenüber Baseline in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 über die Zeit wird grafisch gezeigt. Folgende Analysen werden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kovarianzanalyse (ANCOVA) zu jedem Erhebungszeitpunkt gegenüber Baseline mit Adjustierung für die Baseline-Werte.

	<ul style="list-style-type: none"> Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM) für die Veränderung über die Zeit bis zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline. Hierfür wurde ein Modell mit gemischten Effekten mit Veränderung gegenüber Baseline als abhängiger Variable verwendet. Das Modell geht von einer unstrukturierten Kovarianz aus, mit dem Score zu Baseline und dem Zeitpunkt der Visite als feste Effekte und dem Achsenabschnitt (Intercept) als zufällige Variable. <p>Dargestellt wird für jede Symptomskala die Zahl der Patienten, für die ANCOVA jeweils auch die Zahl der Patienten mit imputierten Werten, sowie für die Veränderung gegenüber Baseline der Mittelwert mit Standardfehler, der LS-Mean mit Standardfehler, das 95%-KI und der p-Wert.</p> <p><u>Zensierung/Imputation:</u> Werte für Patienten mit Dosiserhöhung > 400 mg wurden ab dem Zeitpunkt der Dosiserhöhung als fehlend erachtet. In der ANCOVA erfolgte die Imputation fehlender Werte mittels LOCF, wobei der Baseline-Wert nicht in den Behandlungszeitraum übertragen wurde.</p>
<p>ANCOVA: Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed Effect Model for Repeated Measurements)</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Die primäre Analyse (Time-to-Event-Analyse) erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotentials kann entsprechend den Dossievorgaben dennoch nicht vorgenommen werden, da die Studie JAKARTA2 keine RCT ist.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Hauptanalyse Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen): Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte

Tabelle 4-80: Ergebnisse 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

Score	Anzahl Patienten	Patienten mit Verbesserung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline, n (%)	Patienten mit Zensierung n (%)	Mediane Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte in Wochen [95%-KI]
Erschöpfung	93	70 (75,3)	23 (24,7)	4,4 [4,1; 7,6]
Übelkeit und Erbrechen	93	27 (29,0)	66 (71,0)	48,1 [48,1; n.b.]
Schmerz	93	54 (58,1)	39 (41,9)	8,1 [4,4; 11,7]
Dyspnoe	93	48 (51,6)	45 (48,4)	12,0 [5,4; 24,1]
Schlaflosigkeit	93	49 (52,7)	44 (47,3)	8,1 [4,7; 18,3]
Appetitverlust	93	53 (57,0)	40 (43,0)	5,4 [4,3; 12,1]
Obstipation	93	25 (26,9)	68 (73,1)	n.b. [27,1; n.b.]
Diarrhoe	93	24 (25,8)	69 (74,2)	n.b.
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.				
Bei Titration > 400 mg wurden die Patienten zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung zensiert.				
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.				
EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; n.b. = nicht berechenbar. Quelle: Celgene 2021a				

In der Studie JAKARTA2 erreichten die Patienten mit Fedratinib am schnellsten eine klinisch relevante Verbesserung um mindestens 10 Punkte in der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30, die mediane Zeit bis zur Verbesserung betrug 4,4 Wochen (95%-KI: [4,1; 7,6]). Eine klinisch relevante Verbesserung in der Symptomskala Appetitverlust zeigte sich im Median innerhalb von 5,4 Wochen (95%-KI: [4,3; 12,1]), in der Symptomskala Schmerz innerhalb von 8,1 Wochen (95%-KI: [4,4; 11,7]) und in der Symptomskala Schlaflosigkeit innerhalb von 8,1 Wochen (95%-KI: [4,7; 18,3]). In den anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 betrug die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung 12 Wochen oder mehr.

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-46 bis Abbildung 4-53 dargestellt.

Angaben zu den Rücklaufquoten je Erhebungszeitpunkt finden sich in Anhang 4-G.

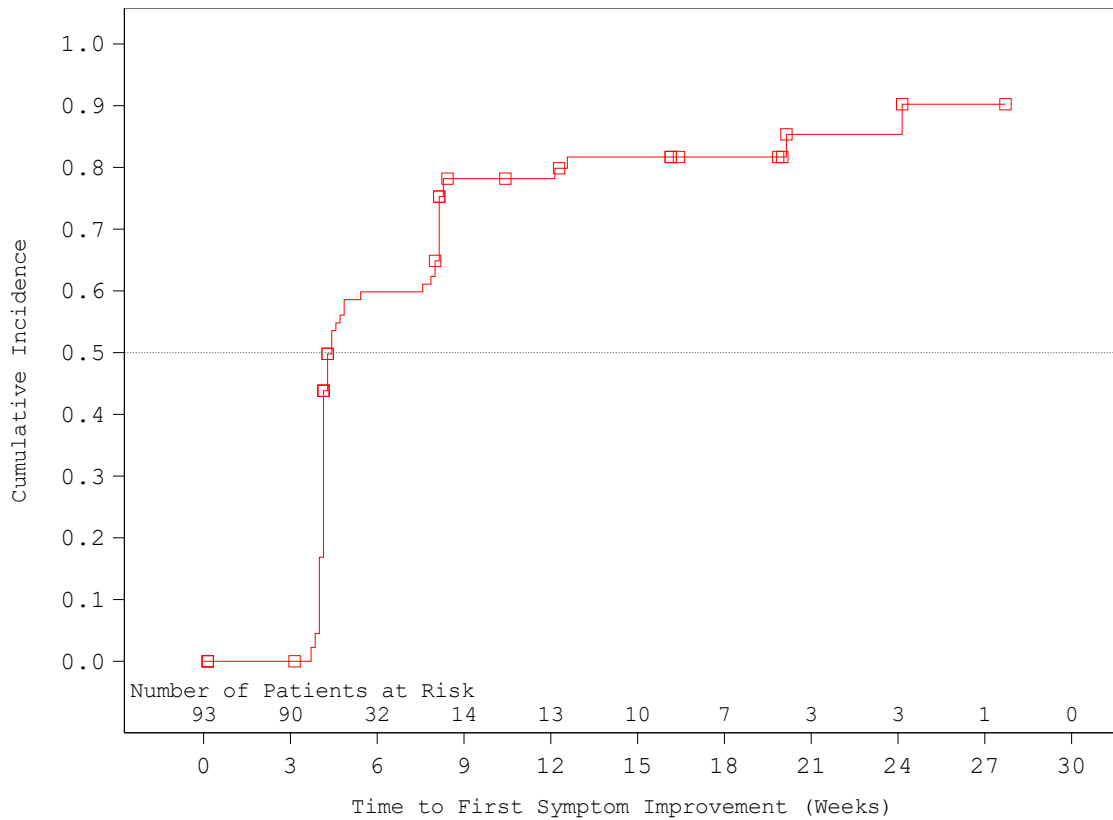


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen): Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Erschöpfung, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

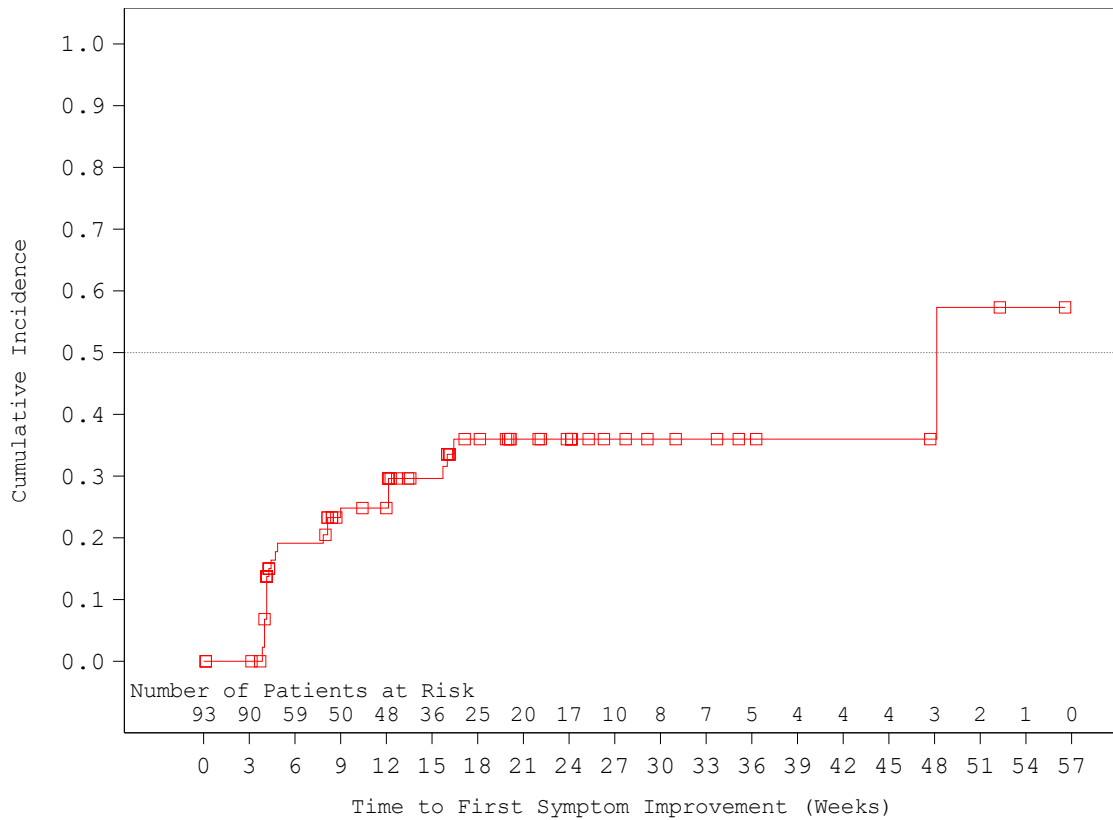


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen): Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Übelkeit und Erbrechen, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

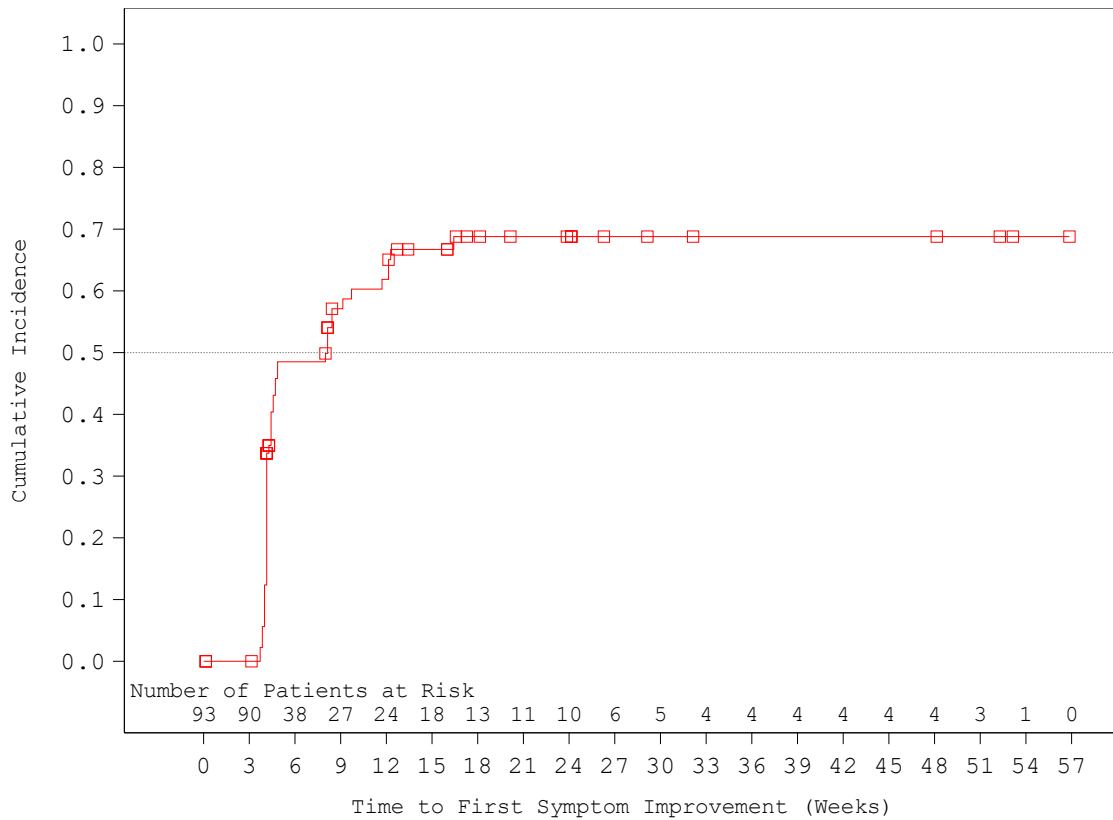


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen): Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Schmerz, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

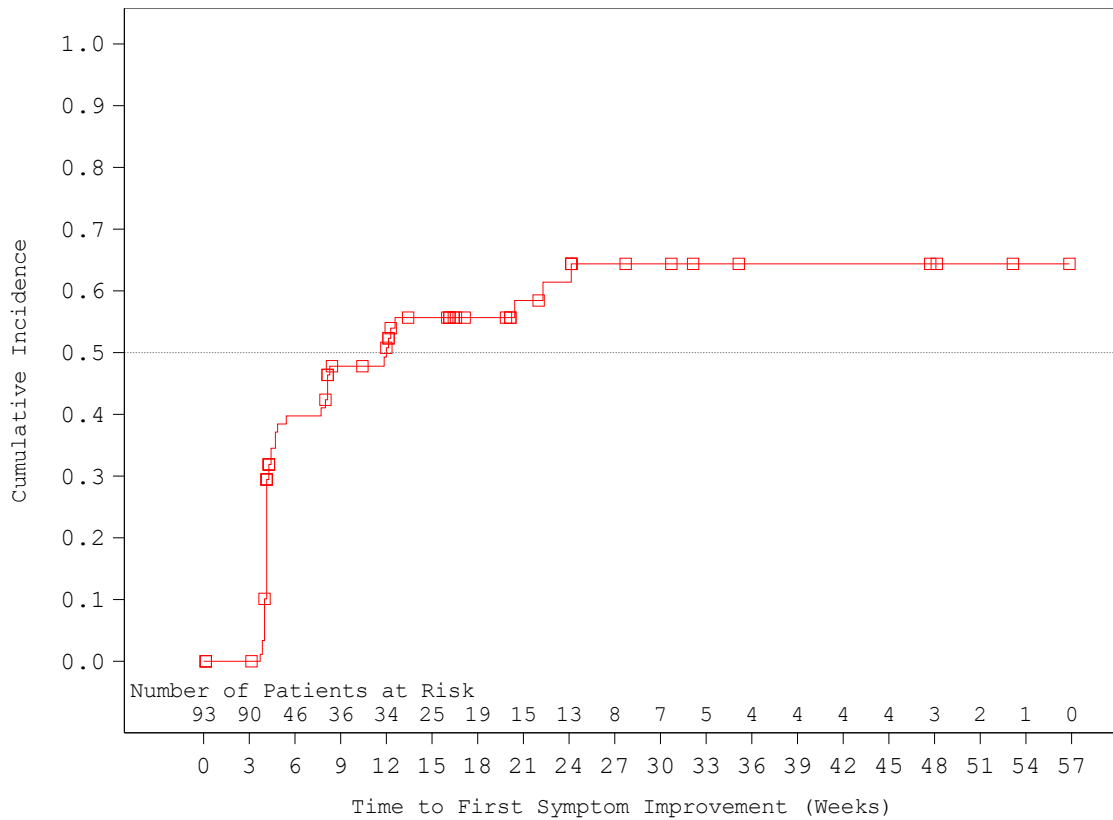


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen): Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Dyspnoe, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

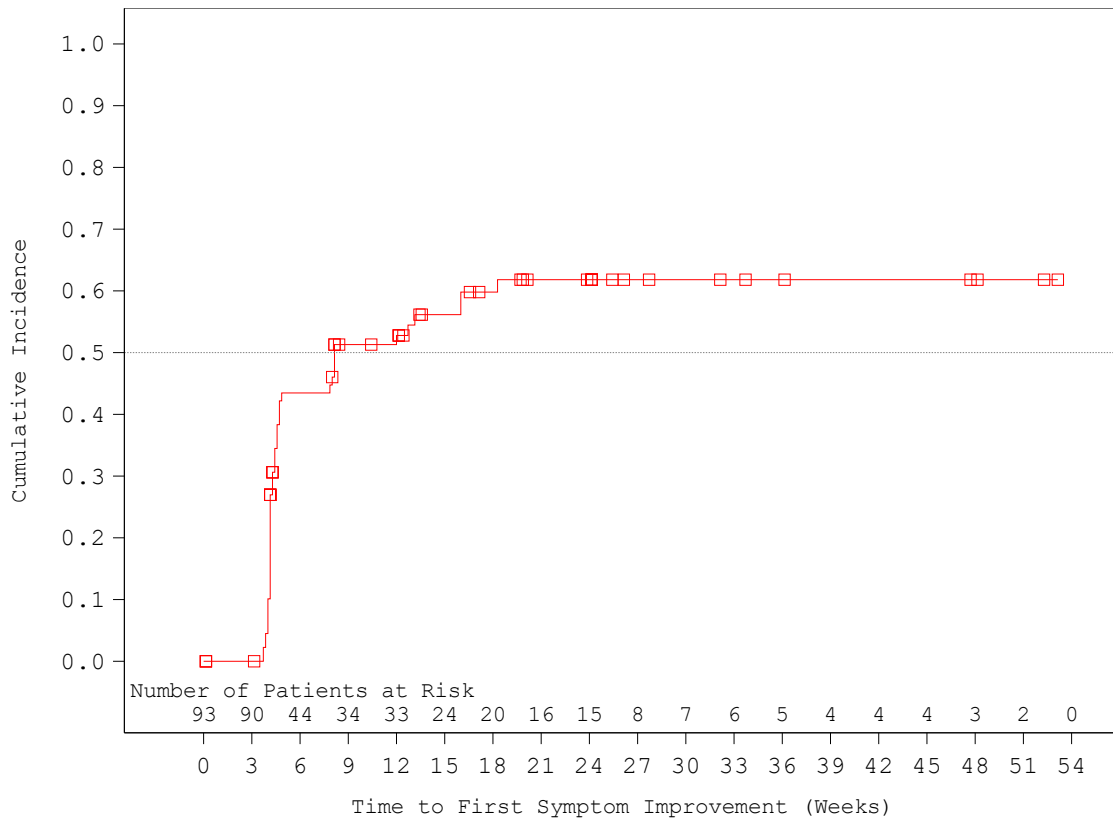


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen): Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Schlaflosigkeit, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

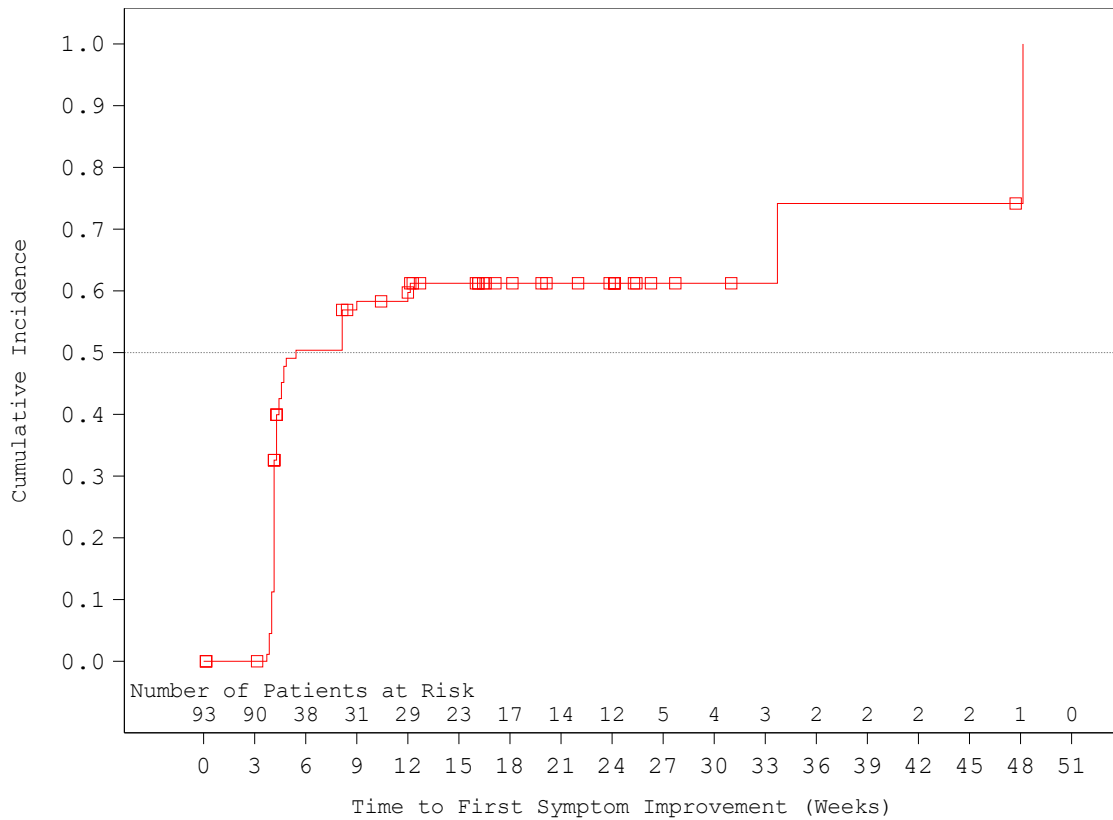


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen): Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Appetitverlust, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

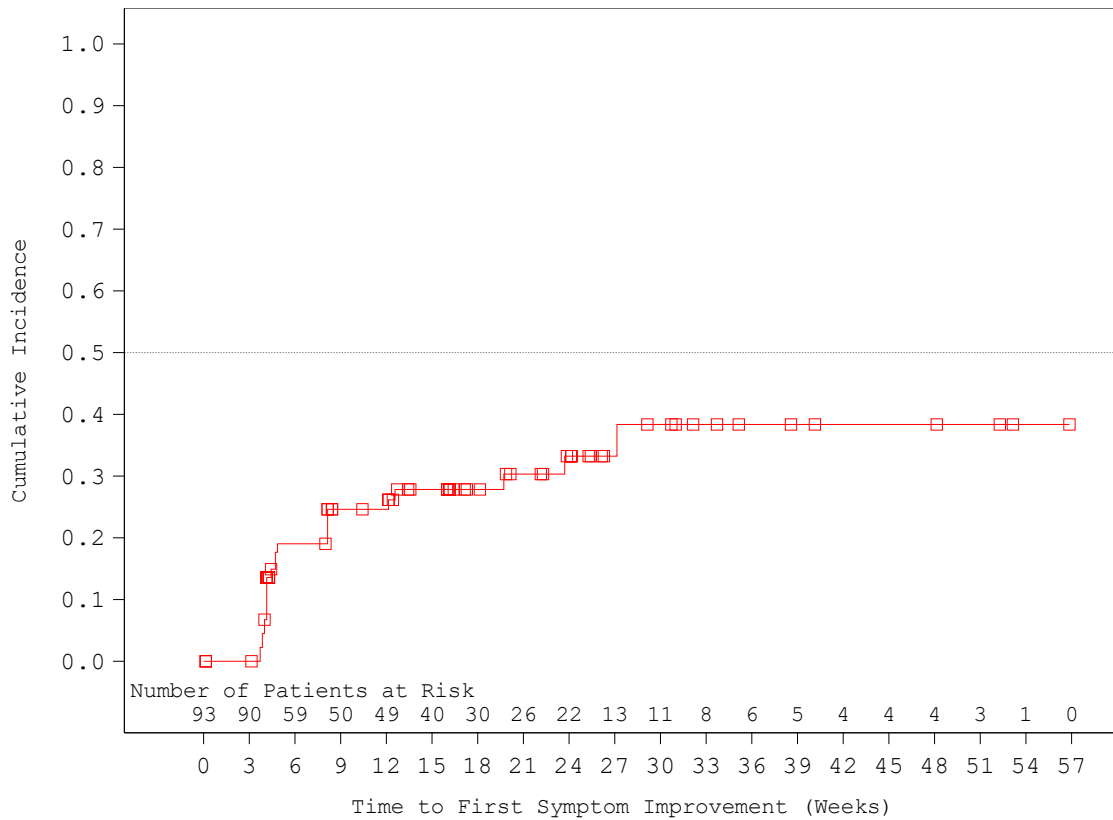


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen): Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Obstipation, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

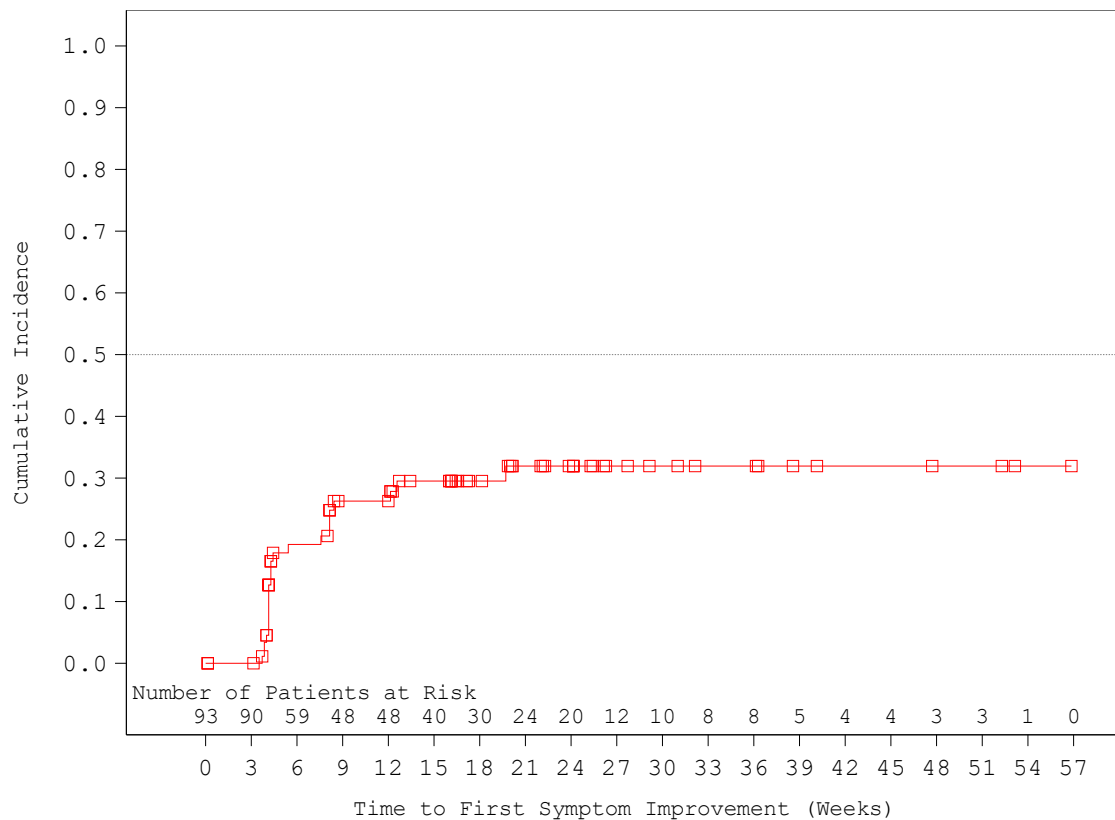


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen): Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Diarrhoe, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ergänzende Analyse Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen): Veränderung gegenüber Baseline

In den folgenden Abbildungen, Abbildung 4-54 bis Abbildung 4-61, ist die Veränderung in den einzelnen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 über die Zeit grafisch dargestellt.

Gemäß ANCOVA (Tabelle 4-118 in Anhang 4-G) zeigte sich mit Fedratinib für fünf der acht Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Fatigue, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust) zu jedem Zeitpunkt bis zum Ende von Zyklus 6 eine statistisch signifikante Reduktion (Verbesserung) gegenüber Baseline ($p \leq 0,002$). Für drei Symptomskalen (Übelkeit und Erbrechen, Obstipation und Diarrhoe) zeigte sich zu jedem Zeitpunkt bis zum Ende von Zyklus 6 eine Erhöhung (Verschlechterung) gegenüber Baseline.

Gemäß MMRM-Analyse (Tabelle 4-119 in Anhang 4-G) zeigte sich über die Zeit in fünf von acht Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 im Mittel eine Reduktion (Verbesserung): in den

Symptomskalen Appetitverlust (LS-Mean = -18,02; 95%-KI: [-23,81; -12,22]), Erschöpfung (LS-Mean = -13,70; 95%-KI: [-18,27; -9,13]), Schlaflosigkeit (LS-Mean = -11,89; 95%-KI: [-17,76; -6,01]), Schmerz (LS-Mean = -9,88; 95%-KI [-14,80; -4,95]) und Dyspnoe (LS-Mean = -9,43; 95%-KI: [-14,75; -4,10]).

Diese Ergebnisse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

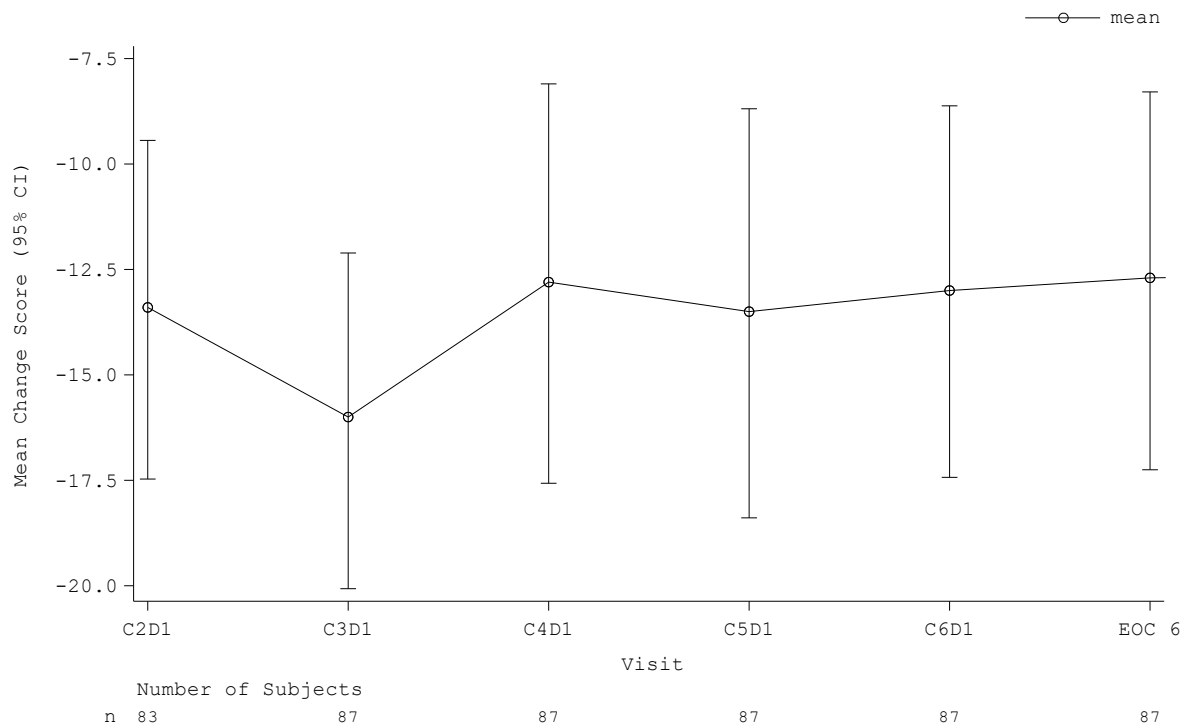


Abbildung 4-54: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen): Veränderung gegenüber Baseline (ANCOVA), Fatigue, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

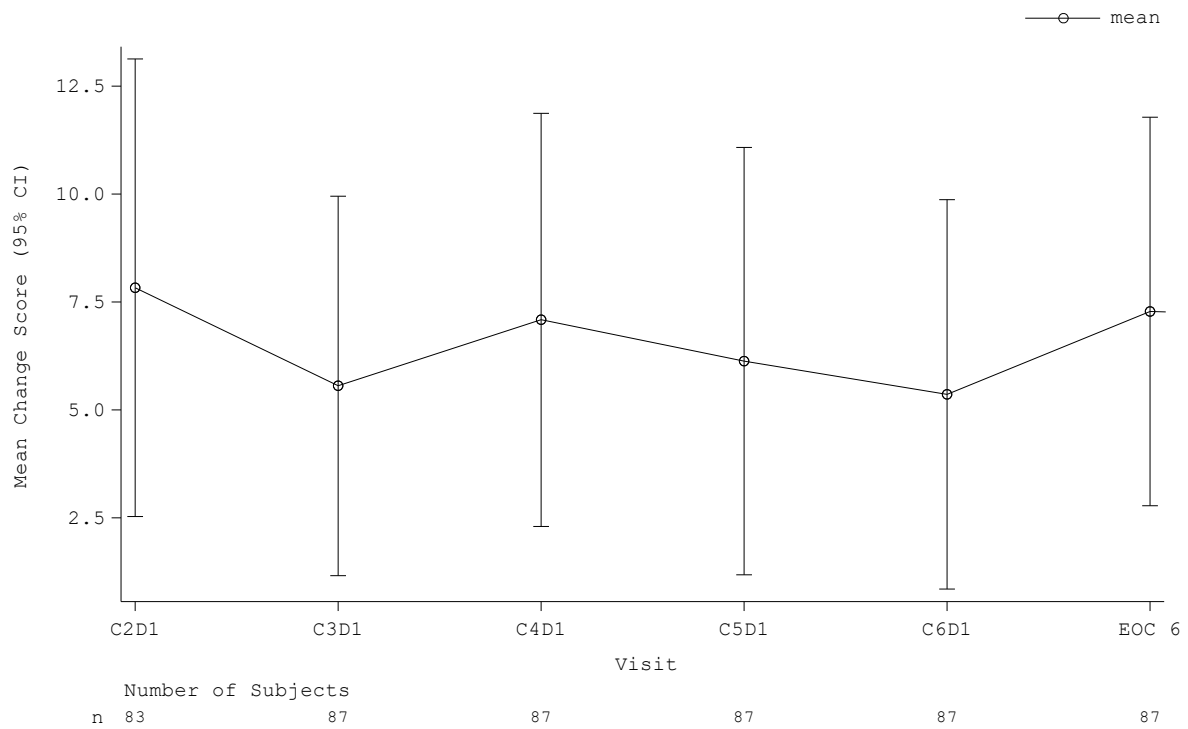


Abbildung 4-55: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen): Veränderung gegenüber Baseline (ANCOVA), Übelkeit und Erbrechen, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

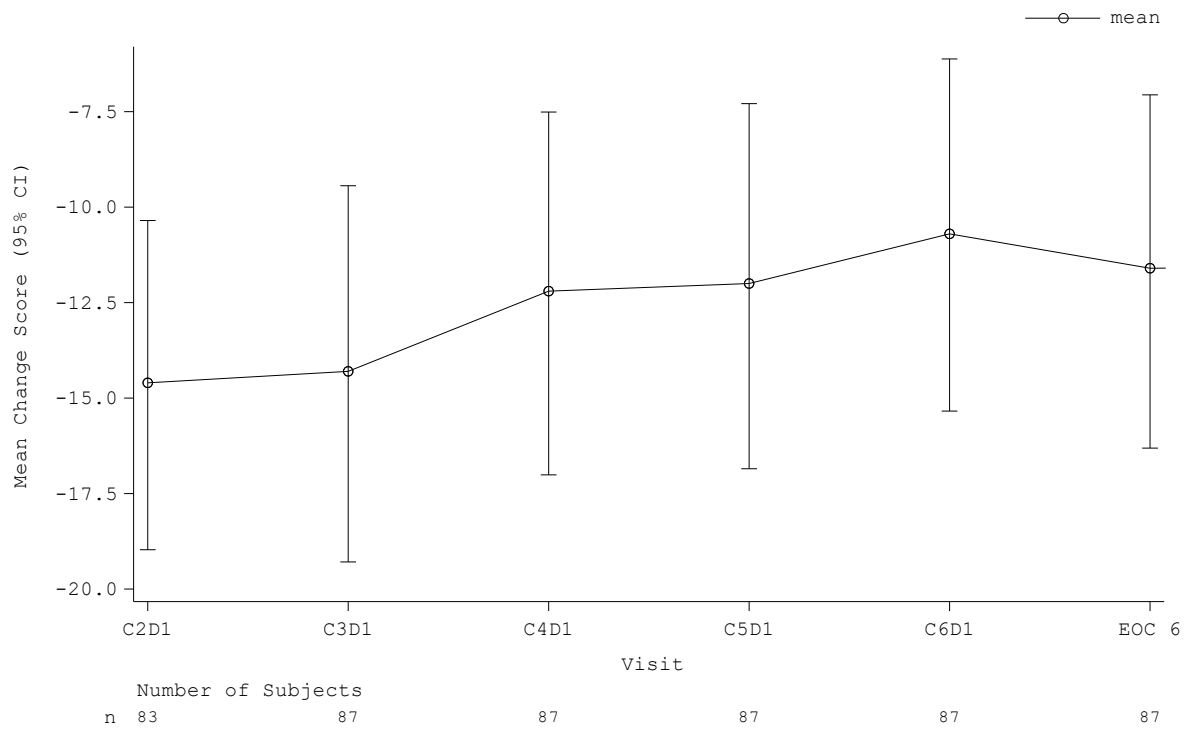


Abbildung 4-56: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen): Veränderung gegenüber Baseline (ANCOVA), Schmerz, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

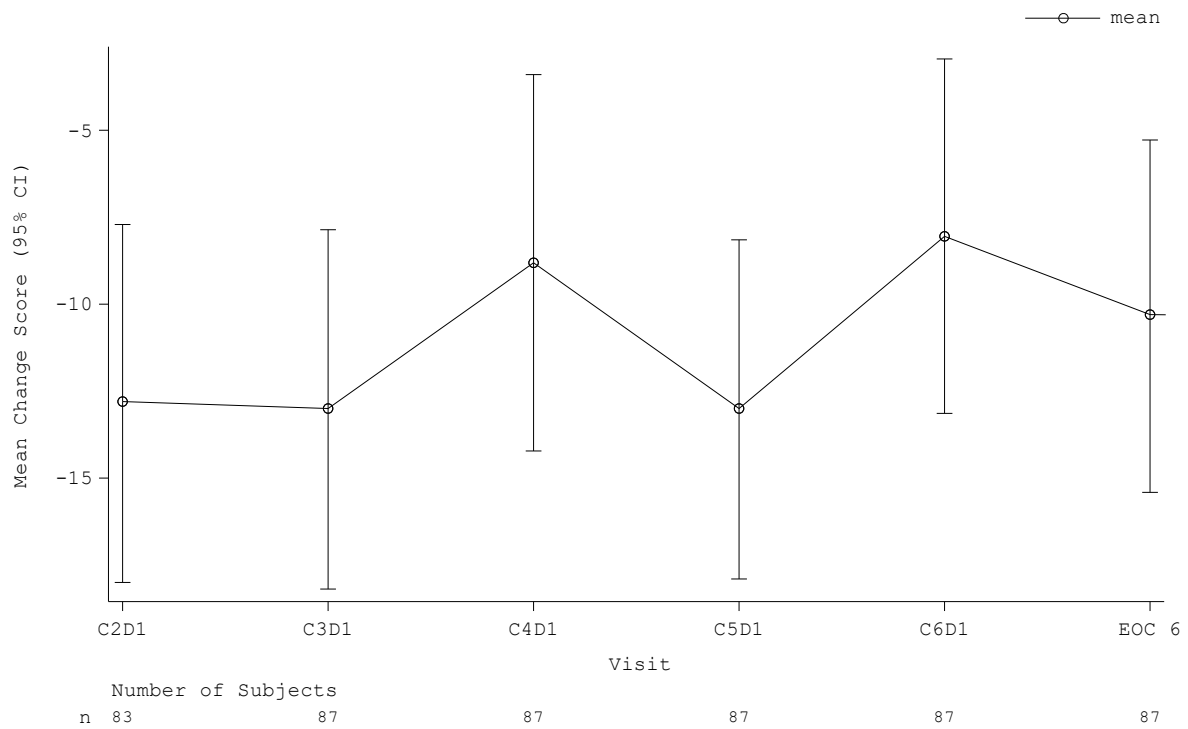


Abbildung 4-57: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen): Veränderung gegenüber Baseline (ANCOVA), Dyspnoe, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

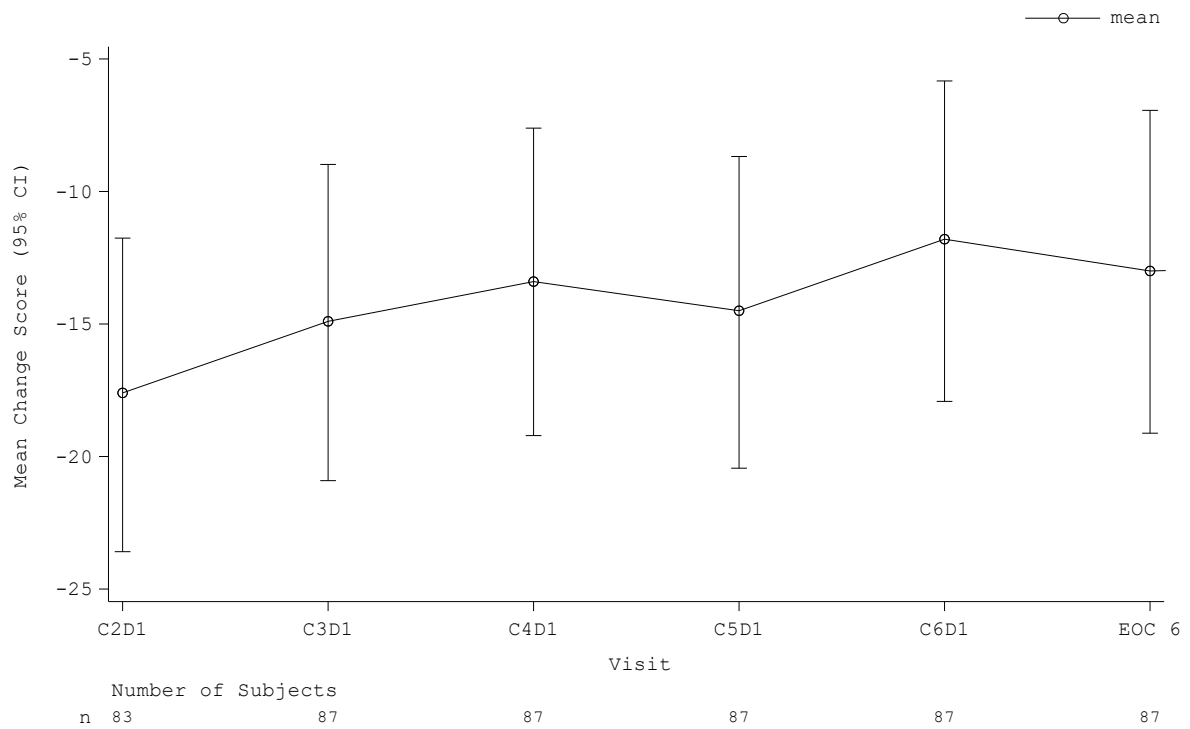


Abbildung 4-58: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen): Veränderung gegenüber Baseline (ANCOVA), Schlaflosigkeit, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

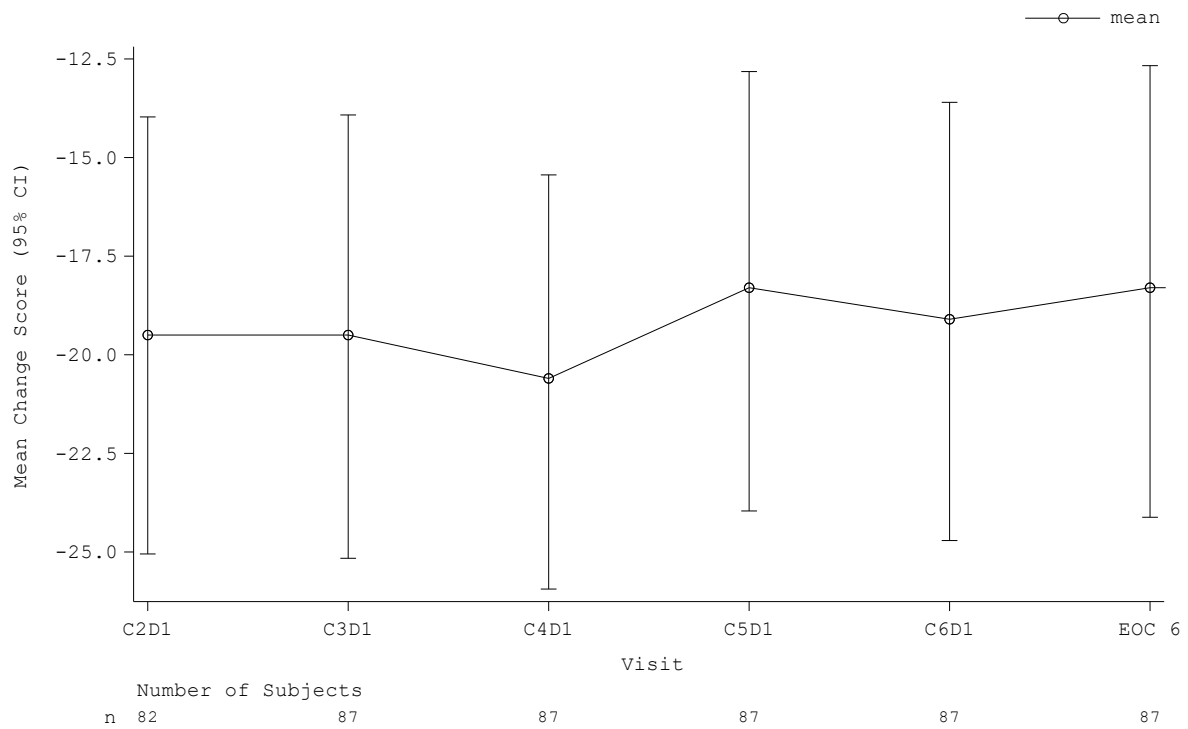


Abbildung 4-59: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen): Veränderung gegenüber Baseline (ANCOVA), Appetitverlust, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

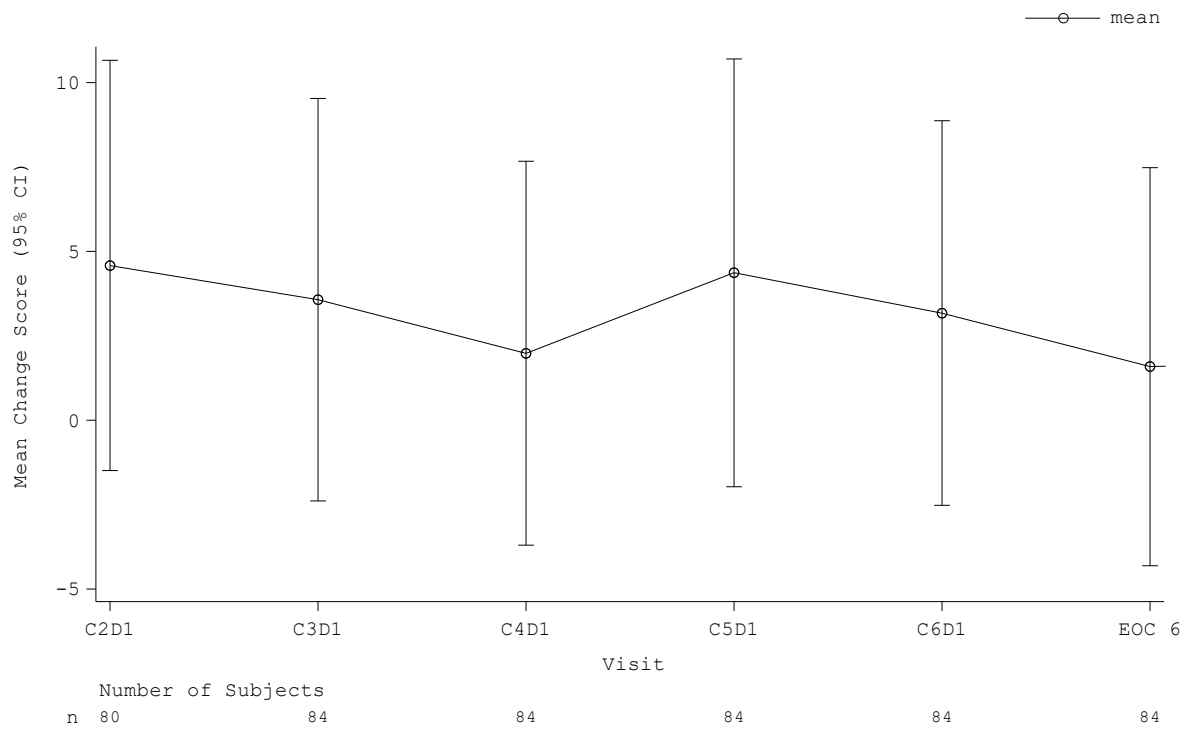


Abbildung 4-60: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen): Veränderung gegenüber Baseline (ANCOVA), Obstipation, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

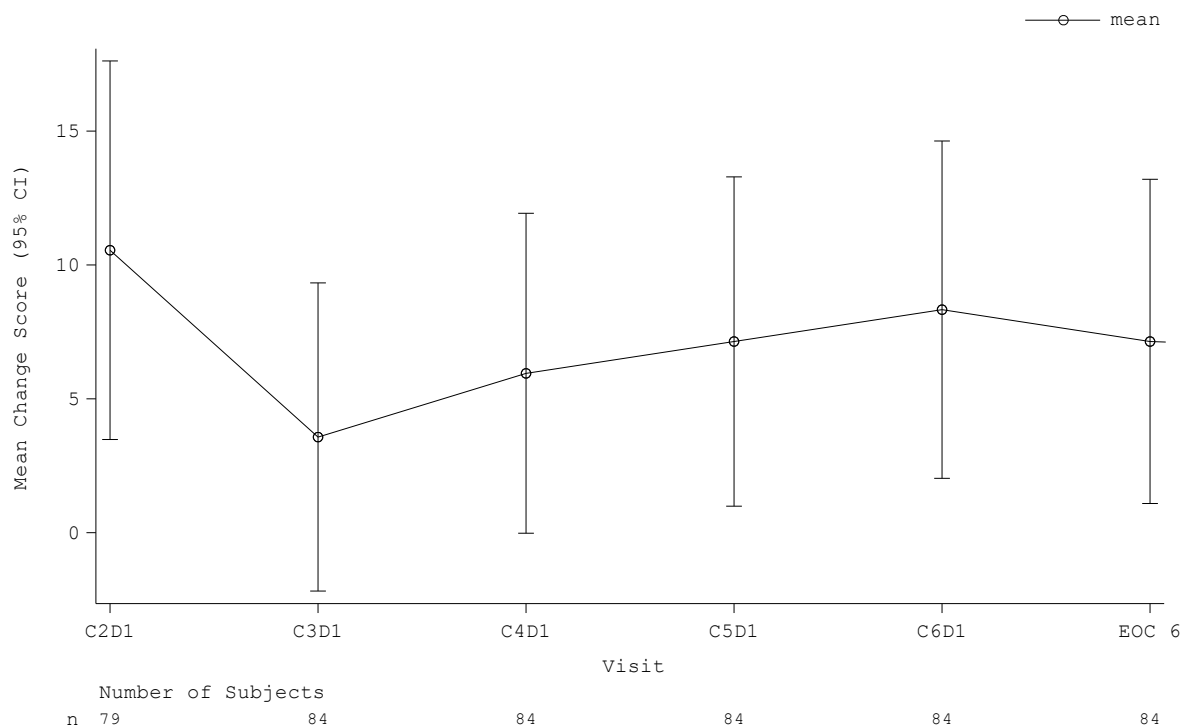


Abbildung 4-61: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen): Veränderung gegenüber Baseline (ANCOVA), Diarrhoe, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie JAKARTA2 sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1)

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.4 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen) – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-81: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
JAKARTA2	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird auf Basis der Funktionsskalen des generischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 anhand der folgenden Hauptanalyse dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen): Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte <p>Zudem werden ergänzende Analysen gezeigt.</p> <p><u>Hauptanalyse EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen): Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte</u></p> <p>Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen zur Symptomatik (Symptomskalen) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskalen). Die Funktionsskalen erfassen die gesundheitsbezogene Lebensqualität in den Bereichen globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion sowie finanzielle Schwierigkeiten. Die Fragen, die in die Funktionsskalen eingehen, werden vom Patienten jeweils auf einer vierstufigen Skala beantwortet, die Einschätzung des globalen Gesundheitszustandes auf einer Skala von 1 (sehr schlecht) bis 7. Die Werte werden anschließend auf eine lineare Skala von 0 bis 100 transformiert. Hohe Werte zeigen eine höhere Lebensqualität an, eine Verringerung eines Wertes bedeutet eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Bei den finanziellen Schwierigkeiten bedeutet eine Erhöhung des Wertes eine Verschlimmerung.</p> <p>Der Endpunkt wurde zu Baseline, jeweils zum ersten Tag eines neuen Zyklus und zum Ende von Zyklus 6 erhoben.</p> <p>Die Zeit bis zur Verbesserung in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte wurde mit der Kaplan-Meier-Methode bestimmt.</p> <p><u>Darstellung:</u> Dargestellt wird für jede Funktionsskala des EORTC QLQ-C30 die Anzahl der Patienten, Anzahl und Anteil der Patienten mit Verbesserung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline, Zahl und Anteil der Patienten mit Zensurierung sowie die mediane Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte in Wochen mit 95%-KI. Zudem wird jeweils die dazugehörige Kaplan-Meier-Kurve gezeigt.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> 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><u>Zensurierung/Imputation:</u> 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. Bei Titration > 400 mg wurden die Patienten zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung zensiert.</p> <p>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>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Ergänzende Analyse EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen): Veränderung gegenüber Baseline</u></p> <p>Die Veränderung gegenüber Baseline in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 über die Zeit wird grafisch gezeigt. Folgende Analysen werden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kovarianzanalyse (ANCOVA) zu jedem Erhebungszeitpunkt gegenüber Baseline mit Adjustierung für die Baseline-Werte. • Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM) für die Veränderung über die Zeit bis zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline. Hierfür wurde ein Modell mit gemischten Effekten mit Veränderung gegenüber Baseline als abhängiger Variable verwendet. Das Modell geht von einer unstrukturierten Kovarianz aus, mit dem Score zu Baseline und dem Zeitpunkt der Visite als feste Effekte und dem Achsenabschnitt (Intercept) als zufällige Variable. <p>Dargestellt wird für jede Funktionsskala die Zahl der Patienten, für die ANCOVA jeweils auch die Zahl der Patienten mit imputierten Werten, sowie für die Veränderung gegenüber Baseline der Mittelwert mit Standardfehler, der LS-Mean mit Standardfehler, das 95-%-KI und der p-Wert.</p> <p><u>Zensierung/Imputation:</u> Werte für Patienten mit Dosiserhöhung > 400 mg wurden ab dem Zeitpunkt der Dosiserhöhung als fehlend erachtet. In der ANCOVA erfolgte die Imputation fehlender Werte mittels LOCF, wobei der Baseline-Wert nicht in den Behandlungszeitraum übertragen wurde.</p>
<p>ANCOVA: Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed Effect Model for Repeated Measurements)</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Die primäre Analyse (Time-to-Event-Analyse) erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotentials kann entsprechend den Dossievorgaben dennoch nicht vorgenommen werden, da die Studie JAKARTA2 keine RCT ist.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Hauptanalyse: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen), Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte

Tabelle 4-82: Ergebnisse für die Time-to-Event-Analyse, Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen): Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Score	Anzahl Patienten	Patienten mit Verbesserung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline, n (%)	Patienten mit Zensierung n (%)	Mediane Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte in Wochen [95%-KI]
Globaler Gesundheitsstatus	93	48 (51,6)	45 (48,4)	8,1 [4,4; 48,1]
Körperliche Funktion	93	48 (51,6)	45 (48,4)	12,0 [5,4; 23,9]
Rollenfunktion	93	55 (59,1)	38 (40,9)	8,1 [4,3; 12,0]
Emotionale Funktion	93	44 (47,3)	49 (52,7)	12,6 [8,0; n.b.]
Kognitive Funktion	93	42 (45,2)	51 (54,8)	16,0 [8,1; n.b.]
Soziale Funktion	93	45 (48,4)	48 (51,6)	16,1 [8,1; 36,1]
Finanzielle Schwierigkeiten	93	20 (21,5)	73 (78,5)	n.b.
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. Bei Titration > 400 mg wurden die Patienten zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung zensiert. 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.				
EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; n.b. = nicht berechenbar. Quelle: Celgene 2021a				

In der Studie JAKARTA2 erreichten die Patienten mit Fedratinib am schnellsten eine klinisch relevante Verbesserung um mindestens 10 Punkte in den Funktionsskalen Globaler Gesundheitsstatus und Rollenfunktion, die mediane Zeit bis zur Verbesserung betrug jeweils 8,1 Wochen (95%-KI: [4,4; 48,1] für Globaler Gesundheitsstatus, [4,3; 12,0] für Rollenfunktion). In den anderen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 betrug die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung 12 Wochen oder mehr.

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-62 bis Abbildung 4-61 dargestellt.

Angaben zu den Rücklaufquoten je Erhebungszeitpunkt finden sich in Anhang 4-G.

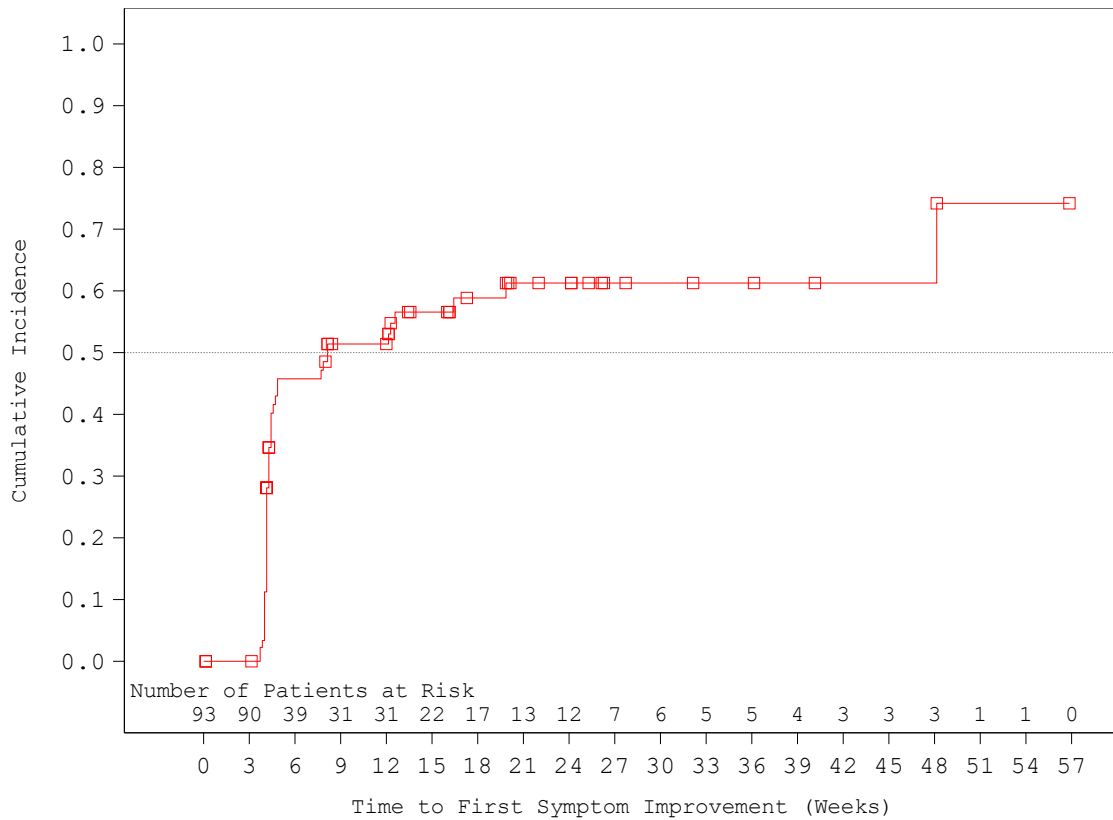


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen): Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Globaler Gesundheitsstatus, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

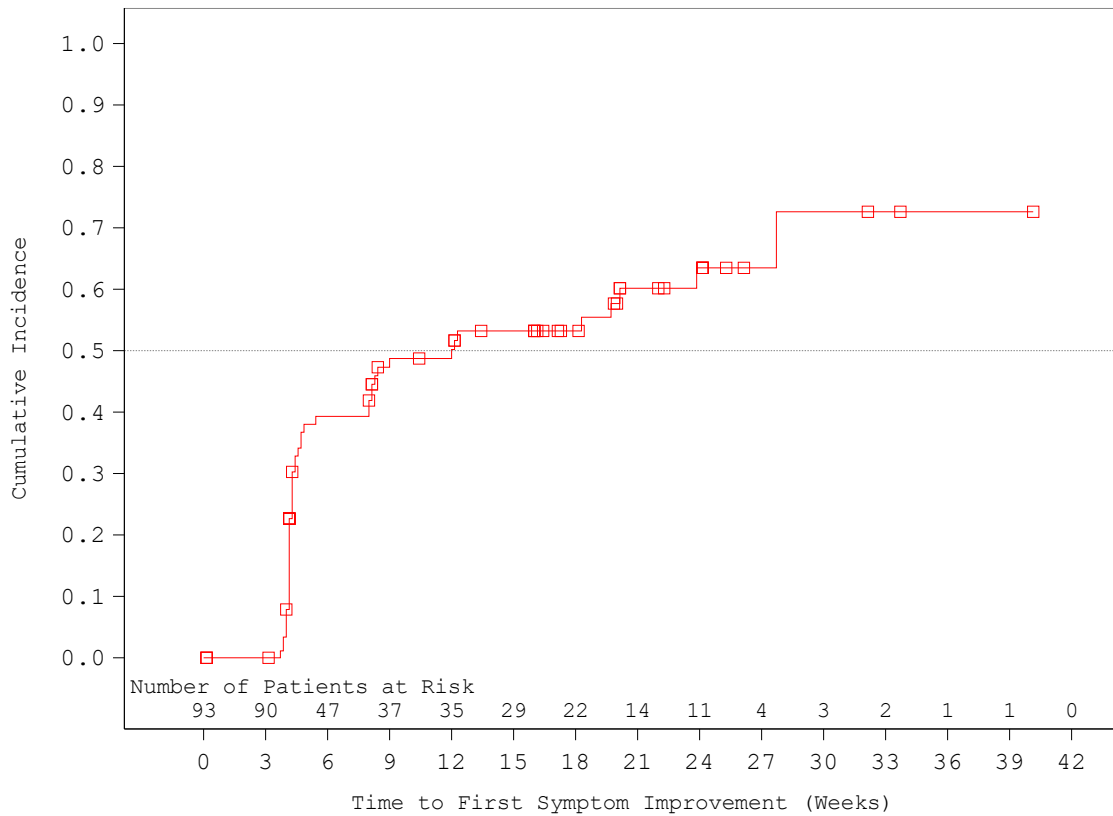


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen): Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Körperliche Funktion, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

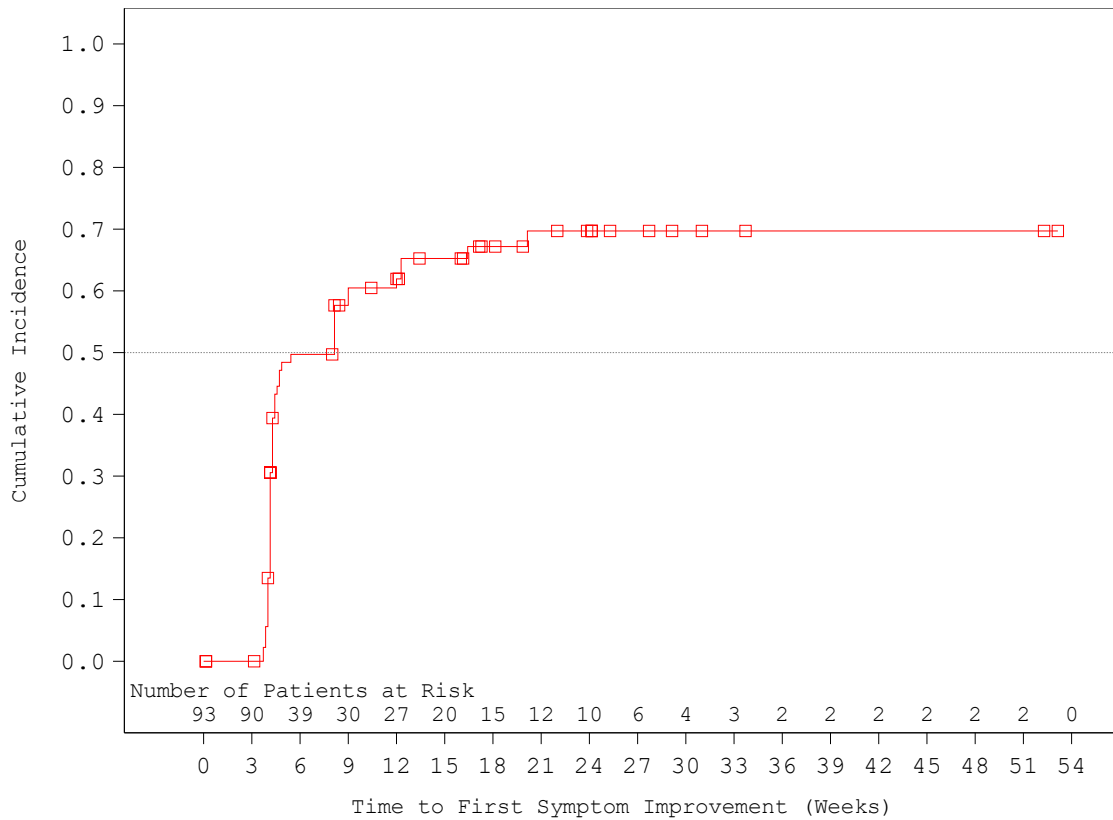


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen): Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Rollenfunktion, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

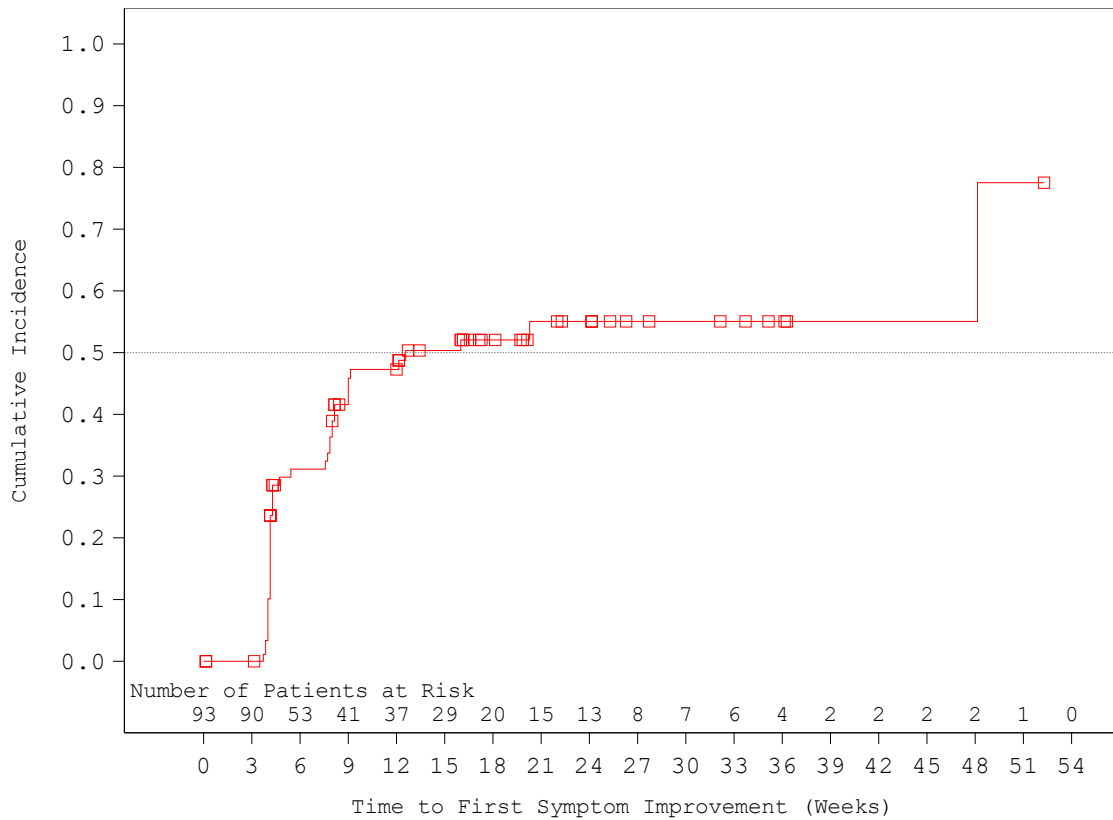


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen): Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Emotionale Funktion, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

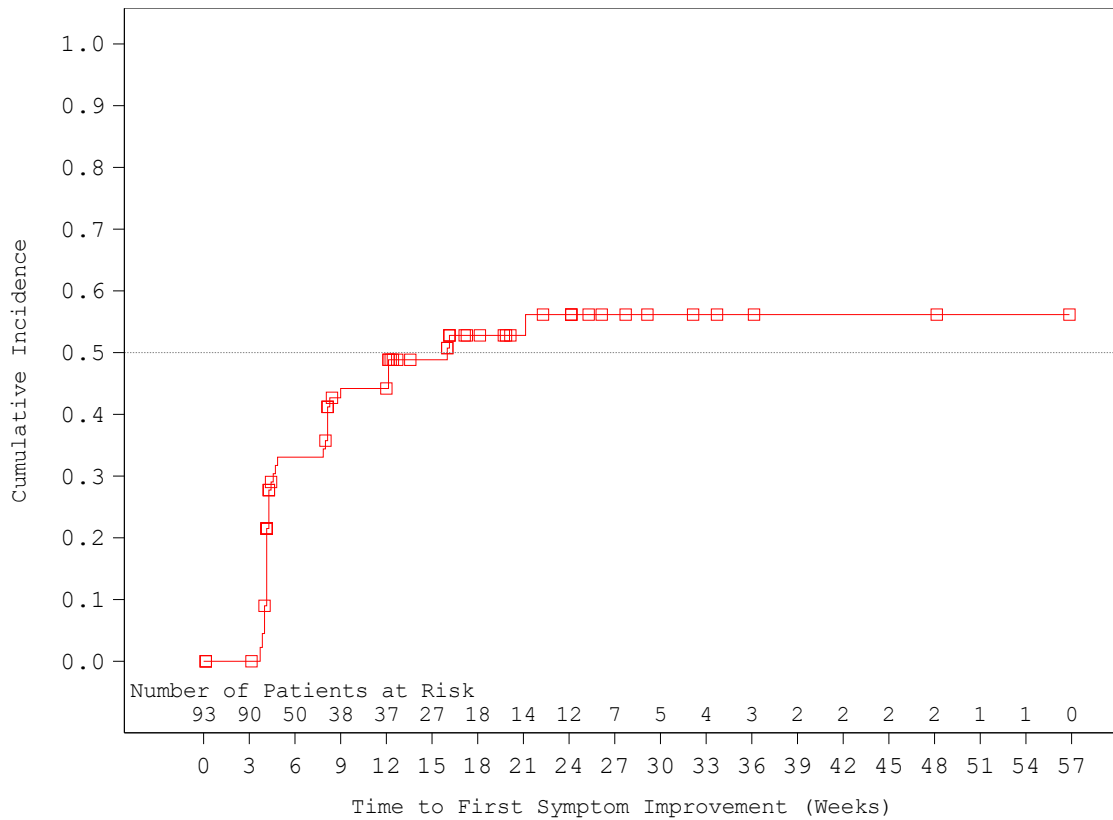


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen): Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Kognitive Funktion, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

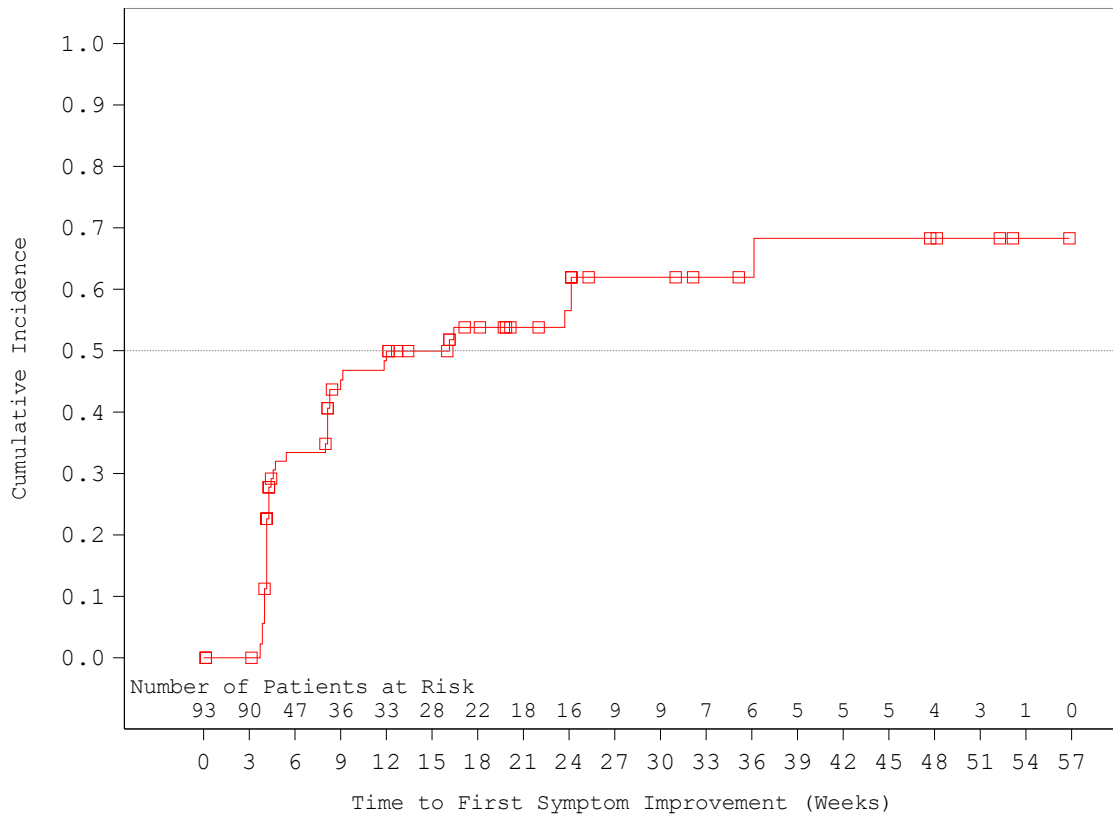


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen): Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Soziale Funktion, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

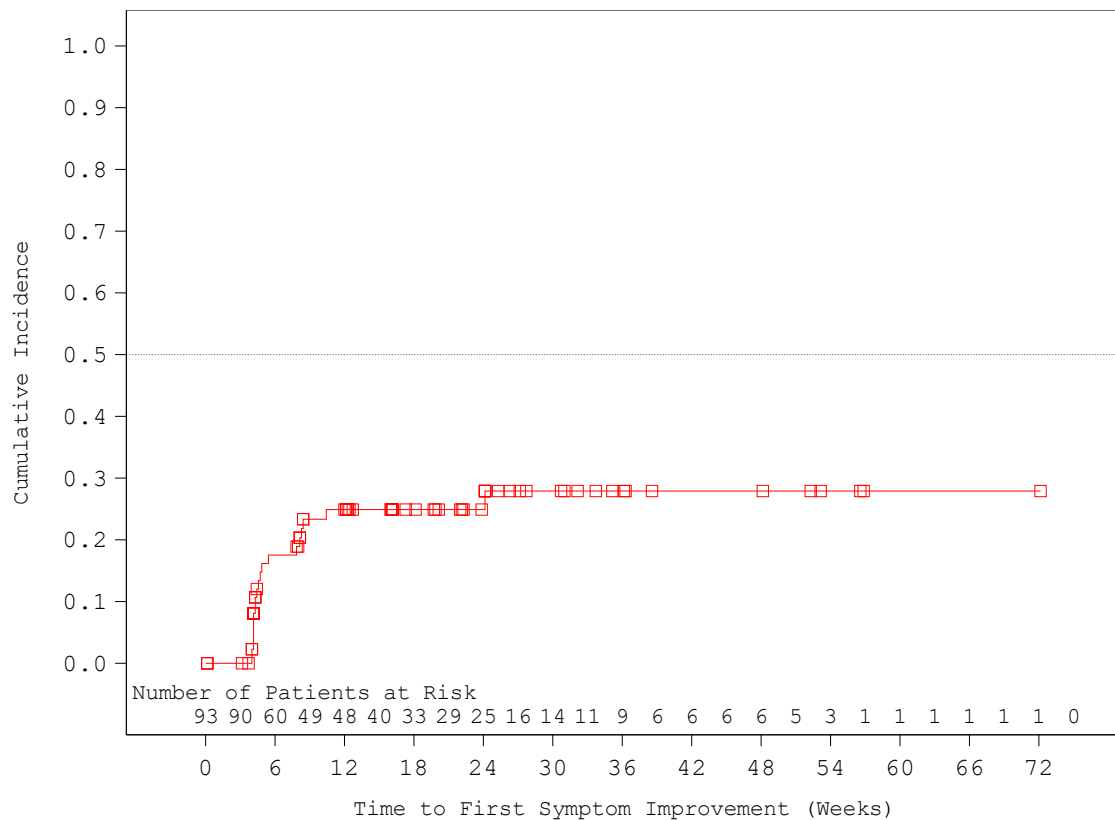


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen): Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte, Finanzielle Schwierigkeiten, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ergänzende Analyse Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen): Veränderung gegenüber Baseline

In den folgenden Abbildungen, Abbildung 4-69 bis Abbildung 4-75, ist die Veränderung in den einzelnen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 über die Zeit grafisch dargestellt.

Gemäß ANCOVA (Tabelle 4-121 in Anhang 4-G) zeigte sich mit Fedratinib für vier der sieben Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion) zu jedem Zeitpunkt bis zum Ende von Zyklus 6 eine statistisch signifikante Erhöhung (Verbesserung) gegenüber Baseline.

Gemäß MMRM-Analyse (Tabelle 4-122 in Anhang 4-G) zeigte sich mit Fedratinib in der über die Zeit in allen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 im Mittel eine Verbesserung (Erhöhung; bei Finanzielle Schwierigkeiten: Reduktion), am stärksten in den Funktionsskalen

Rollenfunktion (LS-Mean = 9,65; 95%-KI: [4,39; 14,91]) und Globaler Gesundheitsstatus (LS-Mean = 8,88; 95%-KI: [4,69; 13,06]).

Diese Ergebnisse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

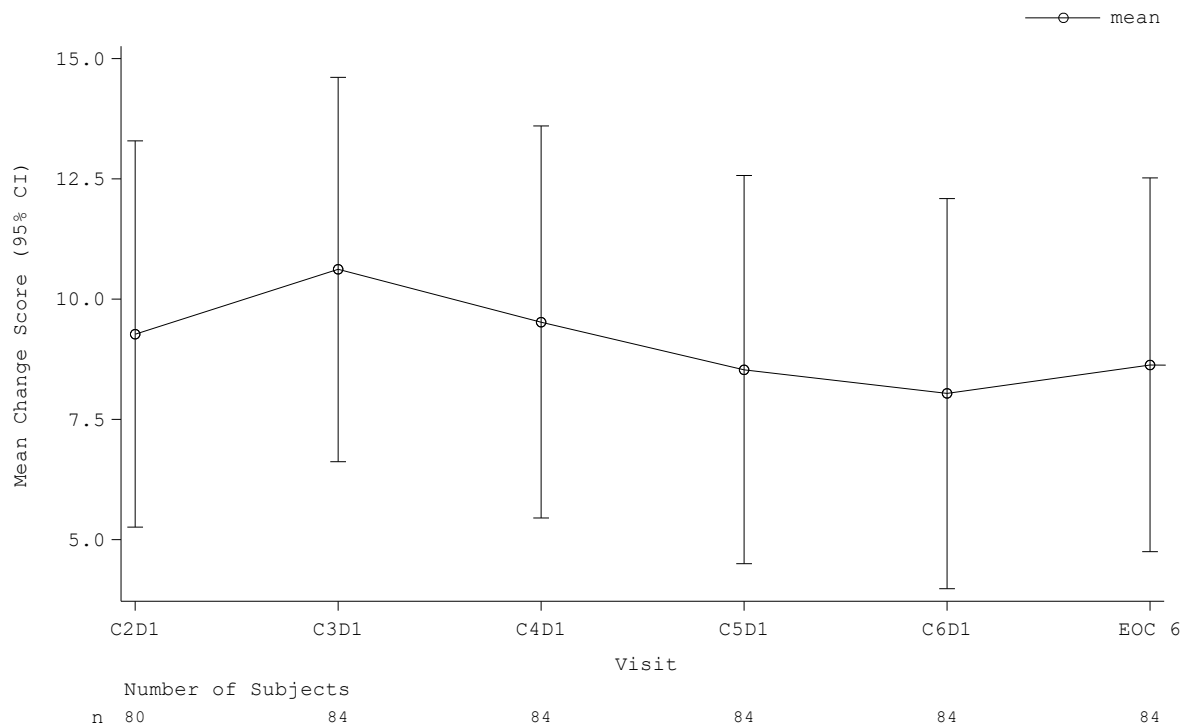


Abbildung 4-69: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen): Veränderung gegenüber Baseline, Globaler Gesundheitsstatus, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

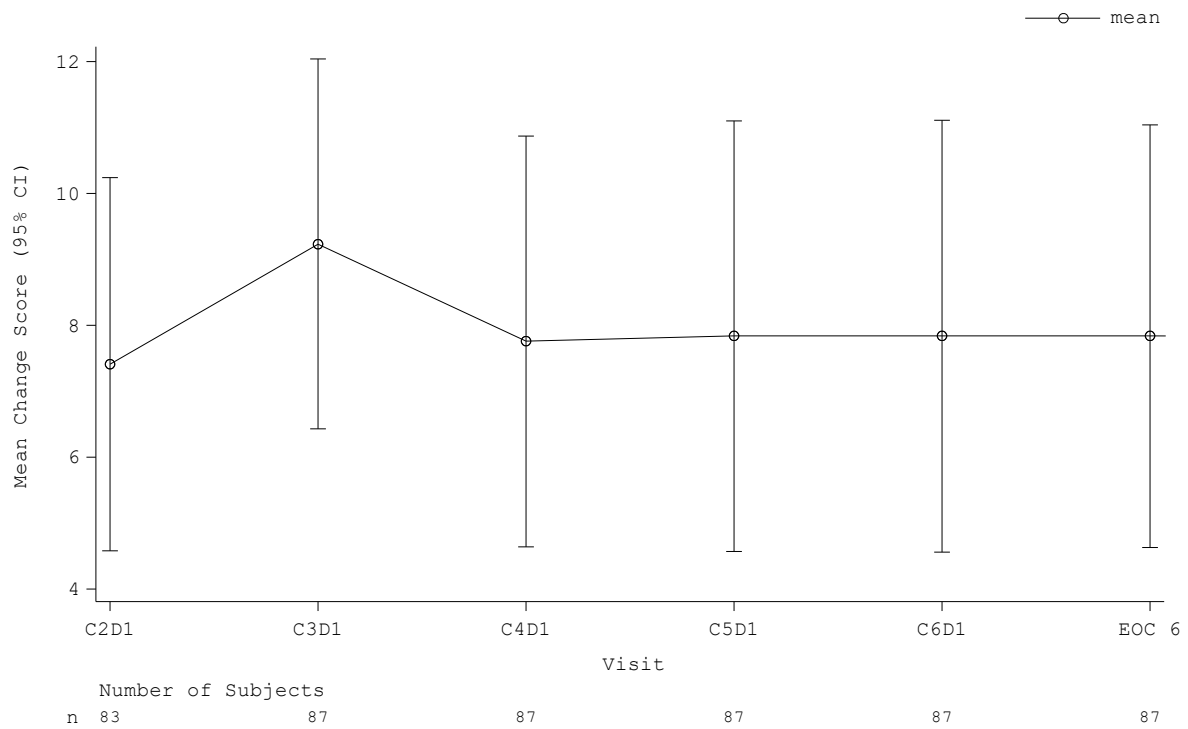


Abbildung 4-70: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen): Veränderung gegenüber Baseline, Körperliche Funktion, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

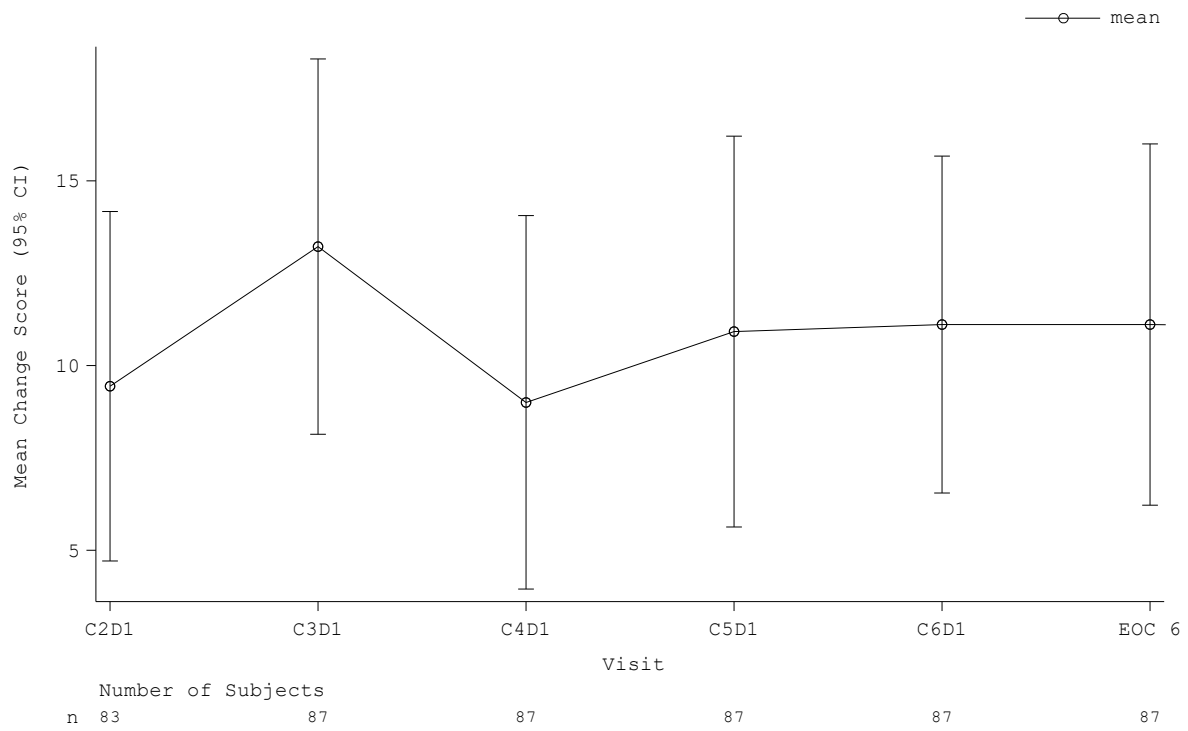


Abbildung 4-71: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen): Veränderung gegenüber Baseline, Rollenfunktion, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

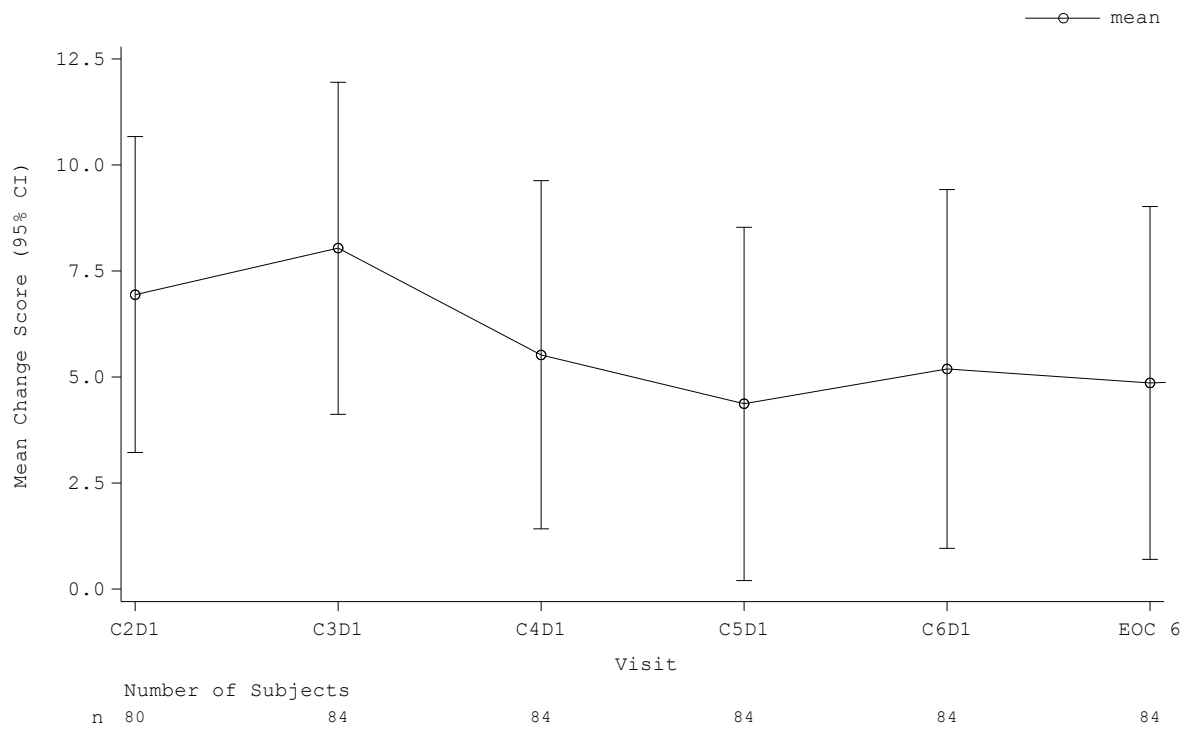


Abbildung 4-72: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen): Veränderung gegenüber Baseline, Emotionale Funktion, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

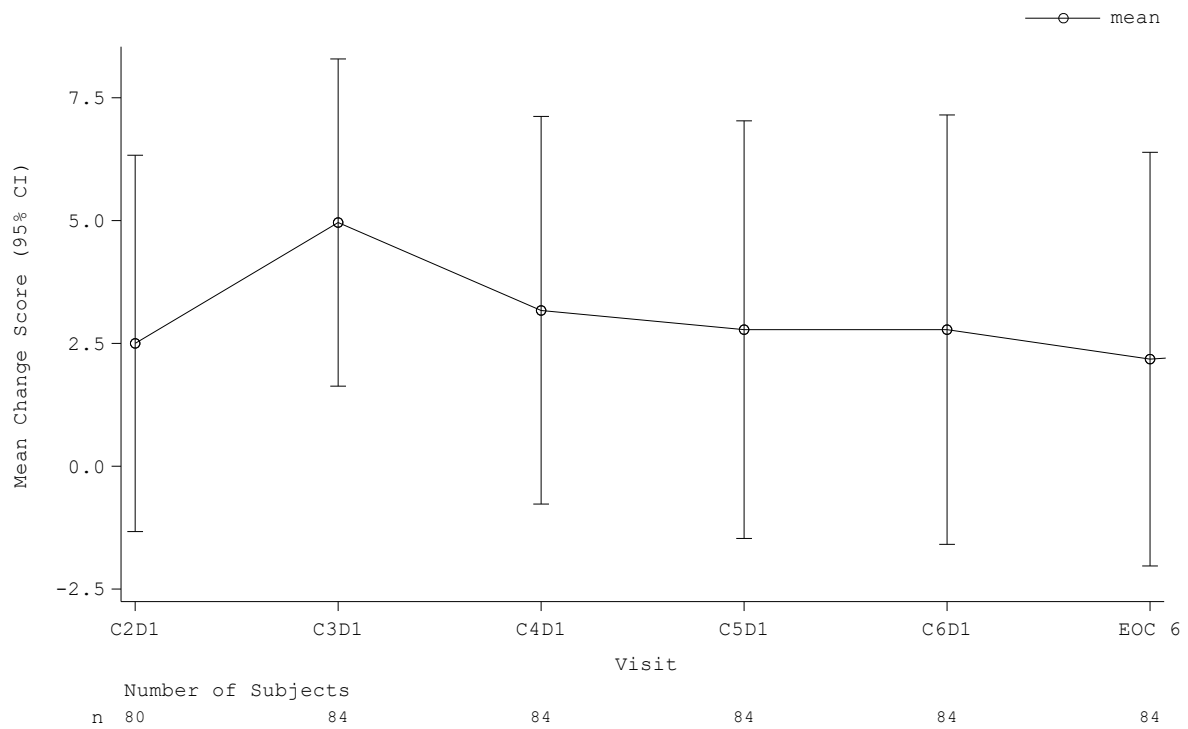


Abbildung 4-73: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen): Veränderung gegenüber Baseline, Kognitive Funktion, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

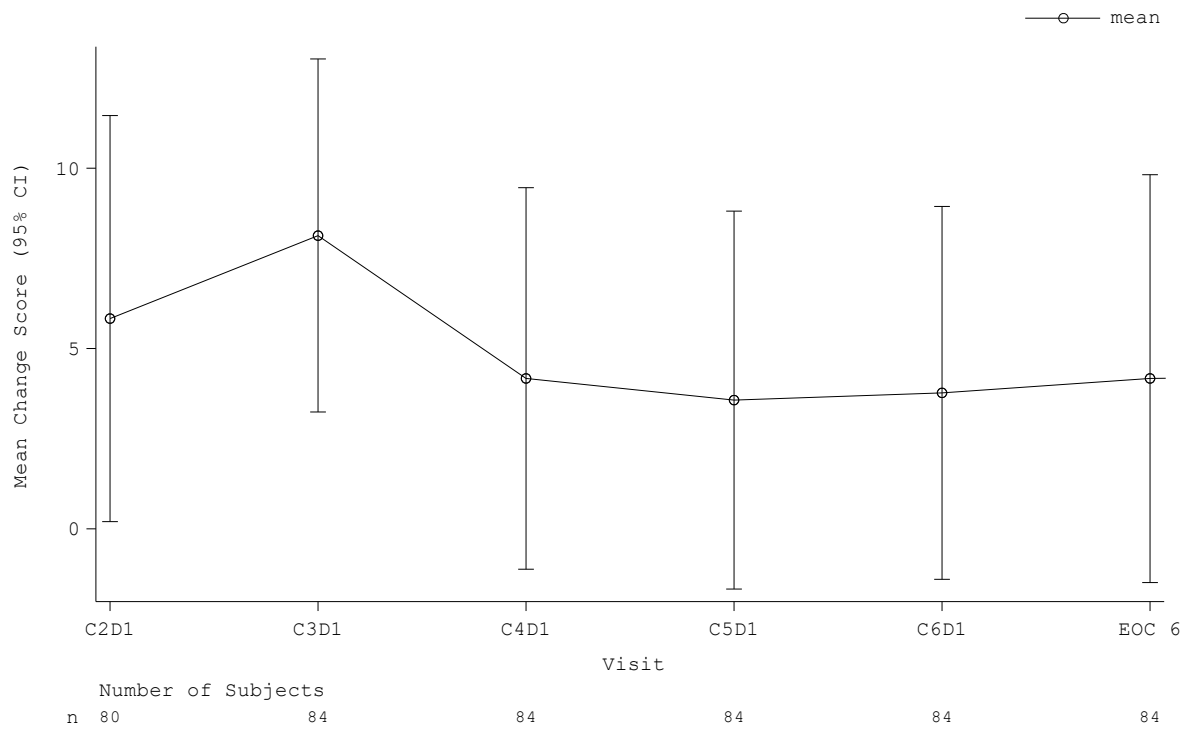


Abbildung 4-74: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen): Veränderung gegenüber Baseline, Soziale Funktion, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

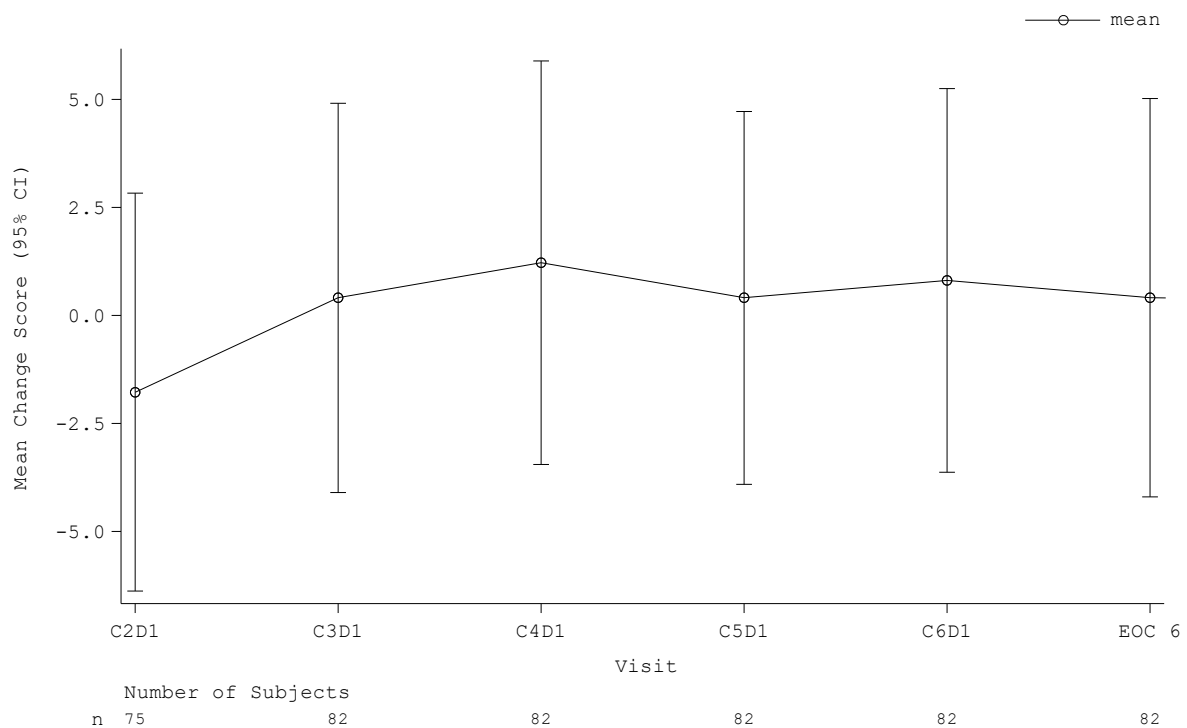


Abbildung 4-75: Zeitlicher Verlauf für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen): Veränderung gegenüber Baseline, Finanzielle Schwierigkeiten, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie JAKARTA2 sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1)

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.5 Endpunkt Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-83: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
JAKARTA2	<p>Die unerwünschten Ereignisse werden wie folgt dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Auftreten des ersten UE • Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschte Ereignisses (SUE) • Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) • Zeit bis zum Auftreten eines UE, die zum Therapieabbruch führte • Zeit bis zum Auftreten des ersten UE von speziellem Interesse (UESI), jeweils differenziert nach Schweregrad (insgesamt; schwerwiegend; schwer, d.h. NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) <ul style="list-style-type: none"> ○ Potentielle Wernicke-Enzephalopathie: Alle Anzeichen und Symptome, die einen Verdacht auf Wernicke-Enzephalopathie oder Thiamin-Defizienz begründen können ○ SMQ Blutungen (eng) ○ SMQ Blutungen (breit) ○ Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie ○ Anämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 ○ Thrombozytopenie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 (Thrombozytenzahl $< 25 \times 10^9/l$) ○ ALT, AST oder Bilirubin im Blut erhöht, NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 ○ Hyperamylasämie oder Hyperlipasämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 ○ Sekundäre Malignome ○ Überdosis ○ Die UESI Schwangerschaft und Transfusionsabhängigkeit traten bei keinem Patienten auf und werden daher nicht dargestellt. • Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach MedDRA SOC und PT (UE, die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten) • Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden UE nach MedDRA SOC und PT (SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten) • Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE nach MedDRA SOC und PT (UE, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten) • UE, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA SOC und PT: Deskriptive Darstellung (Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis) <p>Alle UE wurden 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. Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA, Version 20.1, mit Einteilung in Schweregrade gemäß NCI CTCAE, Version 4.03.</p> <p>Die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE wurde mit der Kaplan-Meier-Methode bestimmt.</p> <p><u>Darstellung:</u> Dargestellt wird jeweils die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, der Anteil dieser Patienten an der Gesamtpopulation mit 95%-KI sowie die mediane Zeit (in Tagen) bis zum Auftreten des ersten Ereignisses mit 95%-KI. Zudem wird jeweils die dazugehörige Kaplan-Meier-Kurve gezeigt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Analysepopulation: Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, also aller Patienten, die mindestens eine Fedratinib-Dosis erhalten hatten. Da alle Patienten in JAKARTA2 mit Fedratinib behandelt wurden, entspricht die Sicherheitspopulation der ITT-Population.</p> <p>Zensierung/Imputation: 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. Daher werden Patienten mit Dosiserhöhung zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung zensiert.</p> <p>Sensitivitätsanalyse: Unerwünschte Ereignisse unter Ausschluss von Progressionstermen Die Analyse in den Hauptkategorien der UE – jegliche UE, schwerwiegende UE, schwere UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) sowie UE, die zum Therapieabbruch führten – erfolgte auch unter Ausschluss von Termen, die eine Krankheitsprogression anzeigen (MedDRA-PT „Krankheitsprogression“ und „Myelofibrose“).</p>
<p>ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities); NCI: National Cancer Institute; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Events; UE: unerwünschte Ereignisse; UESI: unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. In die Analyse wurden alle Patienten der Sicherheitspopulation eingeschlossen, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotentials kann entsprechend den Dossiervorgaben dennoch nicht vorgenommen werden, da die Studie JAKARTA2 keine RCT ist.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Unerwünschte Ereignisse (UE), Übersicht

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Analysen für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis	Anteil Patienten mit Ereignis % [95%-KI]	Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses Median ^a [95.-%-KI]
Jegliche unerwünschte Ereignisse			
97	95	97,9 [92,8; 99,8]	1,00 [1,00; 2,00]

Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis	Anteil Patienten mit Ereignis % [95%-KI]	Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses Median ^a [95.-%-KI]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
97	26	26,8 [18,3; 36,8]	n.b.
Schwere unerwünschte Ereignisse (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3)			
97	59	60,8 [50,4; 70,6]	72,00 [37,00; 117,00]
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten			
97	13	13,4 [7,3; 21,8]	n.b.
a: in Tagen Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Patienten mit Dosiserhöhung > 400 mg wurden zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung zensiert.			
KI = Konfidenzintervall; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; n.b.: nicht berechenbar. Quelle: Celgene 2021b			

Sensitivitätsanalyse: Unerwünschte Ereignisse (unter Ausschluss von Progressionstermen)

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Analysen für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse (unter Ausschluss von Progressionstermen) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis	Anteil Patienten mit Ereignis % [95%-KI]	Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses Median ^a [95.-%-KI]
Jegliche unerwünschte Ereignisse			
97	95	97,9 [92,8; 99,8]	1,00 [1,00; 2,00]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
97	26	26,8 [18,3; 36,8]	n.b.
Schwere unerwünschte Ereignisse (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3)			
97	59	60,8 [50,4; 70,6]	72,00 [37,00; 117,00]
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten			
97	13	13,4 [7,3; 21,8]	n.b.
a: in Tagen Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Patienten mit Dosiserhöhung > 400 mg wurden zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung zensiert.			
KI = Konfidenzintervall; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; n.b.: nicht berechenbar. Quelle: Celgene 2021b			

In der Studie JAKARTA2 trat mit Fedratinib bei 97,9 % (95.-%-KI: [92,8; 99,8]) der Patienten mindestens ein UE auf, im Median ereignete sich das erste UE jeglichen Schweregrades nach einem Tag (95.-%-KI: [1,00; 2,00]). Schwerwiegende UE ereigneten sich bei 26,8 % (95.-%-KI: [18,3; 36,8]) der Patienten, die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden UE ist nicht berechenbar. Schwere UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) traten bei 60,8 % (95.-%-KI: [50,4; 70,6]) der Patienten auf, das erste schwere UE ereignete sich im Median nach 72 Tagen

(95%-KI: [37,00; 117,00]). 13,4 % (95%-KI: [7,3; 21,8]) der Patienten brachen die Behandlung aufgrund eines UE ab, die mediane Zeit bis zum Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führte, ist nicht berechenbar.

Bei Auswertung der UE unter Ausschluss von Progressionstermen zeigten sich keine Unterschiede.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Time-to-Event-Analysen sind in Abbildung 4-82 bis Abbildung 4-85 dargestellt. Für die Sensitivitätsanalysen der UE unter Ausschluss von Progressionstermen finden sich die Kaplan-Meier-Kurven in Anhang 4-G.

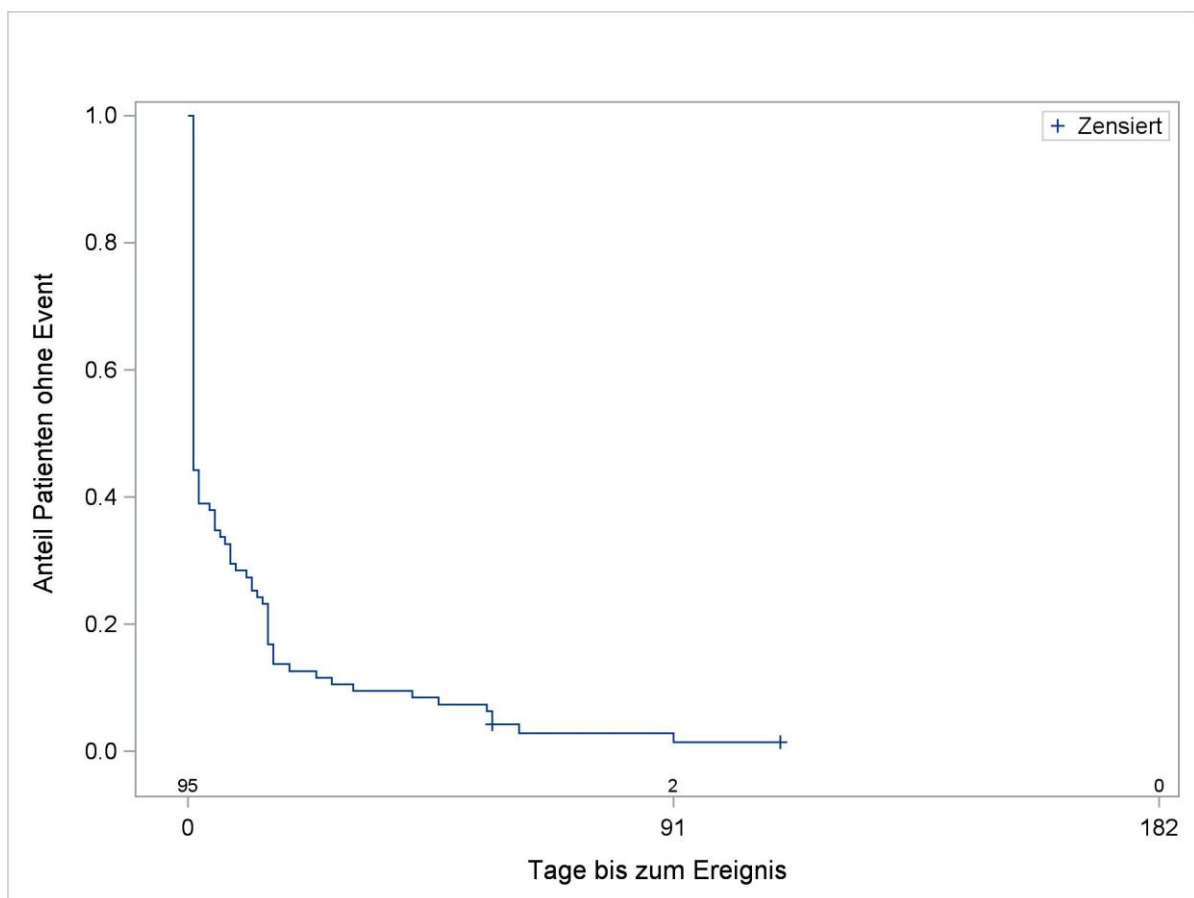


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

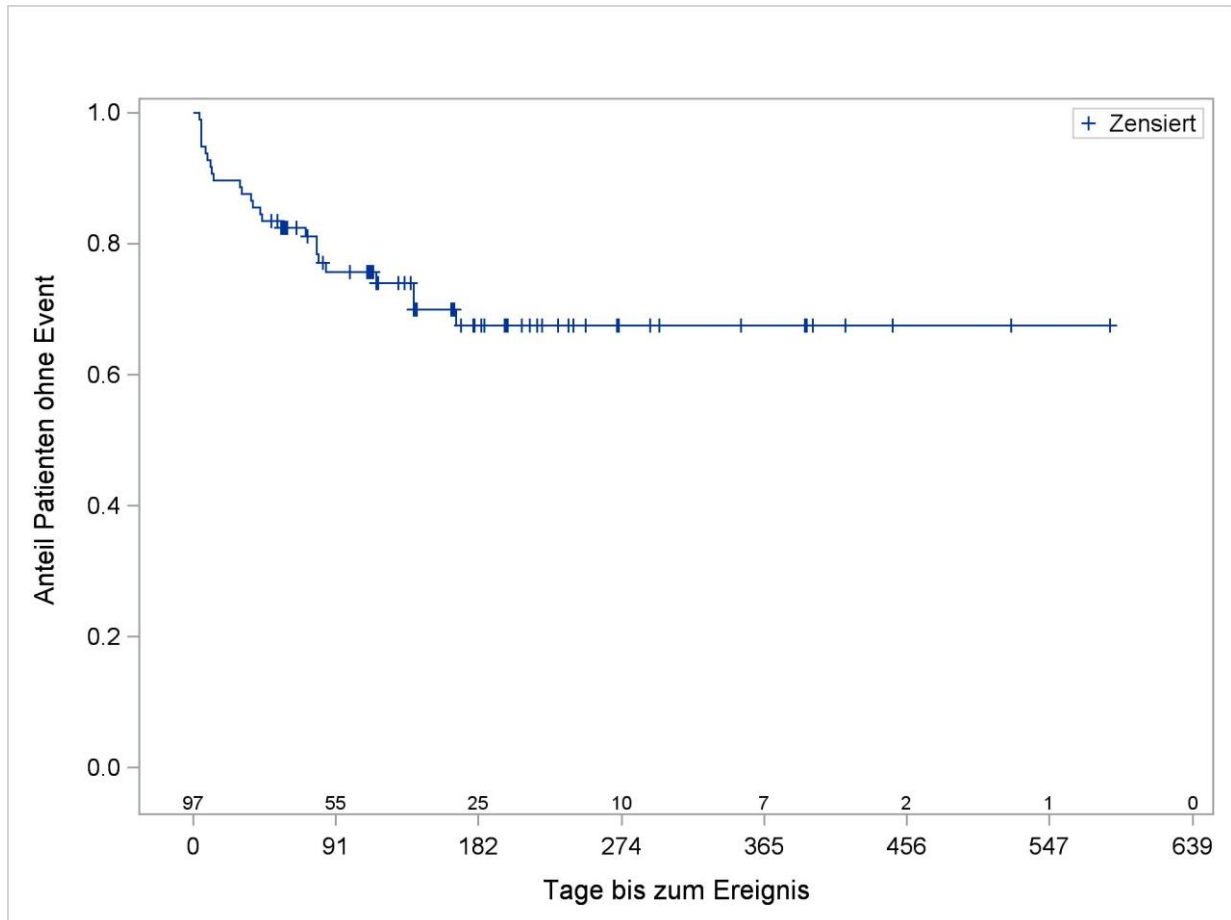


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

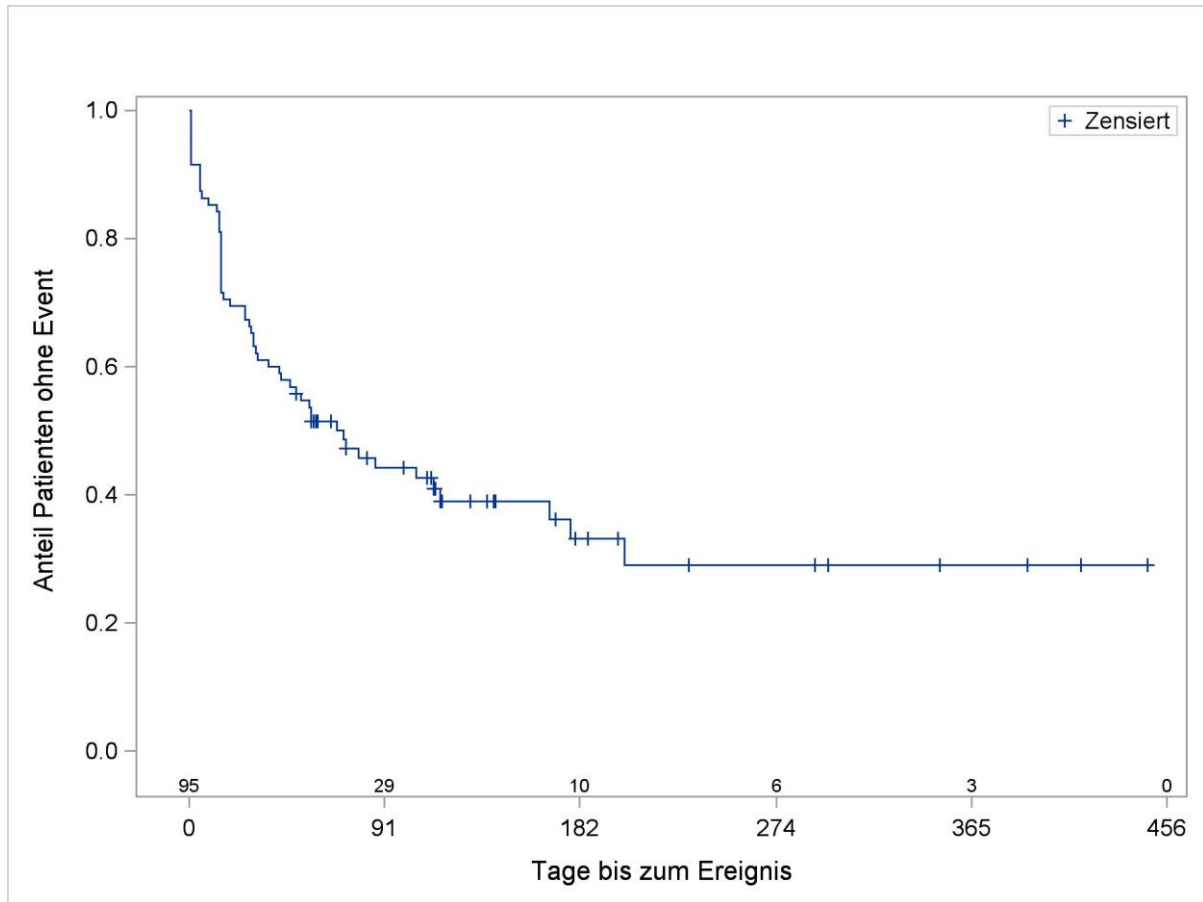


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

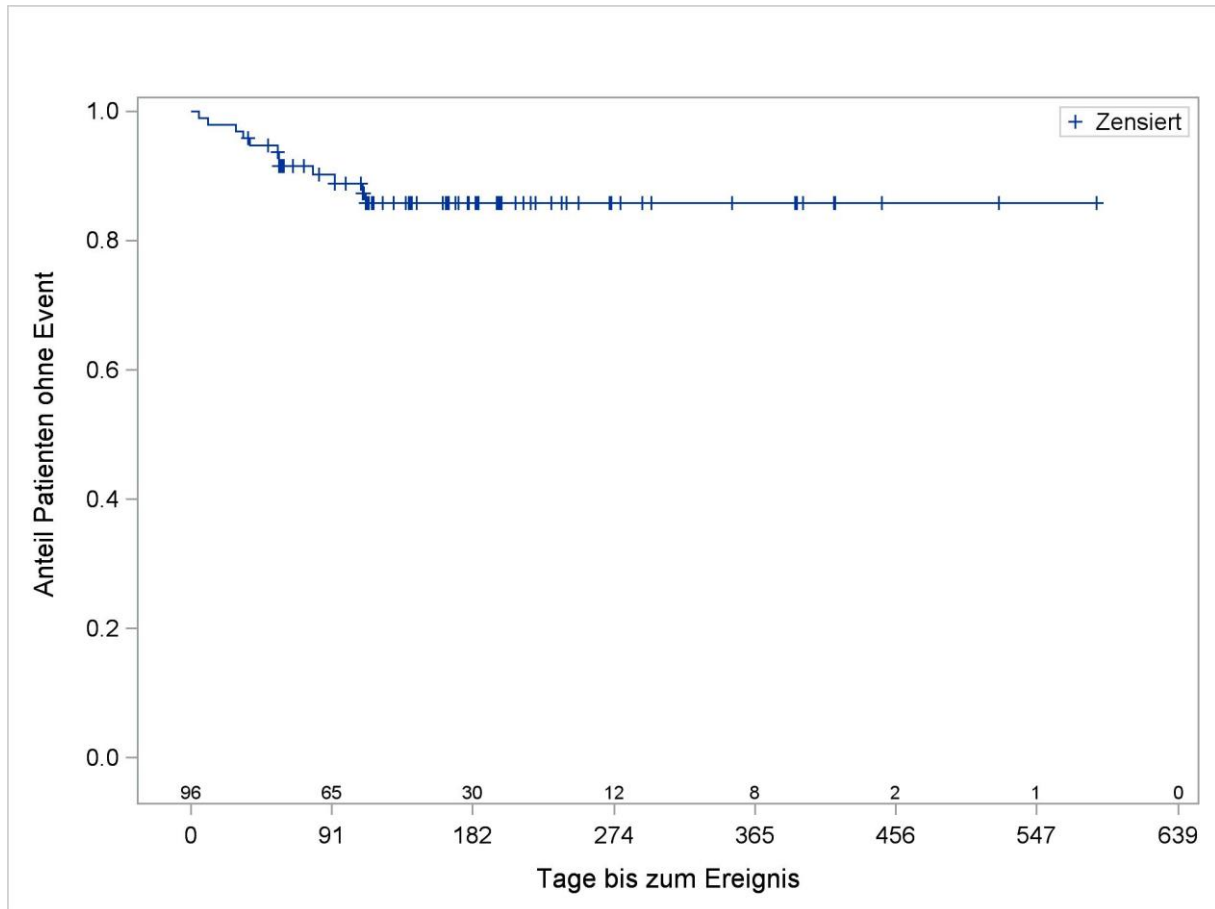


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Studienabbruch führte, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Analysen für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Schweregrad	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis	Anteil Patienten mit Ereignis % [95%-KI]	Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses Median ^a [95%-KI]
UESI Potentielle Wernicke-Enzephalopathie				
Insgesamt	97	13	13,4 [7,3; 21,8]	n.b. [339,00; n.b.]
Schwerwiegend	97	0	0,0 [0,0; 3,7]	n.b. [n.b.; n.b.]
Schwer (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3)	97	1	1,0 [0,0; 5,6]	n.b. [n.b.; n.b.]
UESI SMQ Blutungen (eng)				
Insgesamt	97	22	22,7 [14,8; 32,3]	n.b. [n.b.; n.b.]
Schwerwiegend	97	4	4,1 [1,1; 10,2]	n.b. [n.b.; n.b.]
Schwer (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3)	97	5	5,2 [1,7; 11,6]	n.b. [n.b.; n.b.]

Schweregrad	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis	Anteil Patienten mit Ereignis % [95%-KI]	Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses Median ^a [95%-KI]
UESI SMQ Blutungen (breit)				
Insgesamt	97	22	22,7 [14,8; 32,3]	n.b. [n.b.; n.b.]
Schwerwiegend	97	4	4,1 [1,1; 10,2]	n.b. [n.b.; n.b.]
Schwer (NCI-CTCAE-Grad \geq 3)	97	5	5,2 [1,7; 11,6]	n.b. [n.b.; n.b.]
UESI Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie				
Insgesamt	97	11	11,3 [5,8; 19,4]	n.b. [n.b.; n.b.]
Schwerwiegend	97	2	2,1 [0,2; 7,2]	n.b. [n.b.; n.b.]
Schwer (NCI-CTCAE-Grad \geq 3)	97	3	3,1 [0,6; 8,8]	n.b. [n.b.; n.b.]
UESI Anämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4				
Insgesamt (Grad 3 oder 4)	97	31	32,0 [22,9; 42,2]	n.b. [203,00; n.b.]
Schwerwiegend	97	1	1,0 [0,0; 5,6]	n.b. [n.b.; n.b.]
UESI Thrombozytopenie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4				
Insgesamt (Grad 3 oder 4)	97	21	21,6 [13,9; 31,2]	n.b. [n.b.; n.b.]
Schwerwiegend	97	2	2,1 [0,2; 7,2]	n.b. [n.b.; n.b.]
UESI ALT, AST oder Bilirubin im Blut erhöht, NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4				
Insgesamt (Grad 3 oder 4)	97	5	5,2 [1,7; 11,6]	n.b. [n.b.; n.b.]
Schwerwiegend	97	0	0,0 [0,0; 3,7]	n.b. [n.b.; n.b.]
UESI Hyperamylasämie oder Hyperlipasämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4				
Insgesamt (Grad 3 oder 4)	97	7	7,2 [2,9; 14,3]	n.b. [n.b.; n.b.]
Schwerwiegend	97	0	0,0 [0,0; 3,7]	n.b. [n.b.; n.b.]
UESI Sekundäre Malignome				
Insgesamt	97	3	3,1 [0,6; 8,8]	n.b. [n.b.; n.b.]
Schwerwiegend	97	2	2,1 [0,2; 7,2]	n.b. [n.b.; n.b.]
Schwer (NCI-CTCAE-Grad \geq 3)	97	3	3,1 [0,6; 8,8]	n.b. [n.b.; n.b.]
UESI Überdosis				
Insgesamt	97	1	1,0 [0,0; 5,6]	n.b. [n.b.; n.b.]
Schwerwiegend	97	0	0,0 [0,0; 3,7]	n.b. [n.b.; n.b.]
Schwer (NCI-CTCAE-Grad \geq 3)	97	0	0,0 [0,0; 3,7]	n.b. [n.b.; n.b.]
a: in Tagen				
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation.				
Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 20.1 genutzt.				
Patienten mit Dosiserhöhung > 400 mg wurden zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung zensiert.				
ALT = Alaninaminotransferase; AST = Aspartataminotransferase; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.b. = nicht berechenbar; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; UESI = Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse. Quelle: Celgene 2021b				

Das UESI Potentielle Wernicke-Enzephalopathie beschreibt alle Verdachtsfälle mit Zeichen oder Symptomen, die auf Wernicke-Enzephalopathie hindeuten können. Das UESI trat bei 13 Patienten (13,4 %; 95%-KI: [7,3; 21,8]) auf, war aber nur in einem Fall von Grad \geq 3 und

in keinem der Fälle schwerwiegend. In der Studie JAKARTA2 wurde bei keinem Patienten eine Wernicke-Enzephalopathie klinisch bestätigt (Celgene Corp. 2018a).

UESI der SMQ Blutungen (enge und breite Definition) traten bei 22 Patienten (22,7 %; 95%-KI: [14,8; 32,3]) auf, bei vier Patienten waren die Blutungen schwerwiegend und bei fünf Patienten von Schweregrad ≥ 3 .

Das UESI Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie ereignete sich bei 11 Patienten (11,3 %; 95%-KI: [5,8; 19,4]), bei zwei Patienten war dieses UESI schwerwiegend und bei drei Patienten von Schweregrad ≥ 3 .

Das UESI Anämie von NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 trat bei 31 Patienten (32,0 %; 95%-KI: [22,9; 42,2]) auf, bei einem Patienten war dieses UESI schwerwiegend. Das UESI Thrombozytopenie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 wurde bei 21 Patienten (21,6 %; 95%-KI: [13,9; 31,2]) verzeichnet, bei zwei Patienten war dieses UESI schwerwiegend.

Das UESI ALT, AST oder Bilirubin im Blut erhöht, NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4, trat bei fünf Patienten (5,2 %; 95%-KI: [1,7; 11,6]) auf, das UESI Hyperamylasämie oder Hyperlipasämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 bei sieben Patienten (7,2 %; 95%-KI: [2,9; 14,3]) verzeichnet. Diese UESI waren jeweils in keinem der Fälle schwerwiegend.

Das UESI Sekundäre Malignome wurde bei drei Patienten (3,1 %; 95%-KI: [0,6; 8,8]) dokumentiert, bei zwei Patienten war das UESI schwerwiegend und bei drei Patienten von Schweregrad ≥ 3 .

Das UESI Überdosis wurde bei einem Patienten (1,0 %; 95%-KI: [0,0; 5,6]) dokumentiert, es war nicht schwerwiegend und nicht von Schweregrad ≥ 3 .

Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten UESI ist jeweils aufgrund der geringen Inzidenz nicht berechenbar. Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

Jegliche UE nach SOC und PT

Tabelle 4-87: Ergebnisse der Analysen für jegliche unerwünschte Ereignis nach MedDRA SOC aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

SOC	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis	Anteil Patienten mit Ereignis % [95%-KI]	Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses Median ^a [95%-KI]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	97	38	39,2 [29,4; 49,6]	294,00 [141,00; n.b.]

SOC	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis	Anteil Patienten mit Ereignis % [95%-KI]	Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses Median ^a [95%-KI]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	97	28	28,9 [20,1; 39,0]	n.b. [204,00; n.b.]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	97	31	32,0 [22,9; 42,2]	n.b. [181,00; n.b.]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	97	10	10,3 [5,1; 18,1]	n.b. [n.b.; n.b.]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	97	51	52,6 [42,2; 62,8]	88,00 [48,00; n.b.]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	97	77	79,4 [70,0; 86,9]	7,00 [2,00; 15,00]
Erkrankungen des Nervensystems	97	30	30,9 [21,9; 41,1]	232,00 [194,00; n.b.]
Herzkrankungen	97	12	12,4 [6,6; 20,6]	n.b. [344,00; n.b.]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	97	46	47,4 [37,2; 57,8]	197,00 [85,00; 240,00]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	97	25	25,8 [17,4; 35,6]	337,00 [210,00; n.b.]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	97	20	20,6 [13,1; 30,0]	552,00 [n.b.; n.b.]
Untersuchungen	97	34	35,1 [25,6; 45,4]	n.b. [139,00; n.b.]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	97	17	17,5 [10,5; 26,6]	n.b. [282,00; n.b.]
a: in Tagen Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 20.1 genutzt. Die Tabelle enthält nur diejenigen UE nach SOC, die in mindestens 10 % der Patienten beobachtet wurden. Patienten mit Dosiserhöhung > 400 mg wurden zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung zensiert.				
KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.b. = nicht berechenbar; SOC = MedDRA System Organ Class; UE = unerwünschte Ereignisse. Quelle: Celgene 2021b				

In der Studie JAKARTA2 traten mit Fedratinib am häufigsten UE auf, die der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zuzuordnen sind (bei 79,4 % der Patienten; 95%-KI: [70,0; 86,9]). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses betrug sieben Tage (95%-KI: [2,00; 14,00]). Um das Risiko der gastrointestinalen UE Übelkeit und Erbrechen zu verringern, wird in der Fachinformation eine prophylaktische Antiemese empfohlen, die bereits in aktuellen klinischen Studien zu Fedratinib angewendet wird und zusammen mit weiteren Maßnahmen wie Antidiarrhoika auf eine Reduktion der gastrointestinalen UE hindeutet (Celgene Europe B.V. 2021; Gupta et al. 2020b). Gastrointestinale UE sind somit gut handhabbar.

Weitere häufige UE jeglichen Schweregrades betrafen die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (52,6 %; 95%-KI: [42,2; 62,8]); mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten

Ereignisses: 88 Tage; 95%-KI: [48,00; n.b.]) und die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (47,4 %; 95%-KI: [37,2; 57,8]); mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses: 197 Tage; 95%-KI: [85,00; 240,00]).

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Analysen für jegliche unerwünschte Ereignis nach MedDRA PT aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

PT	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis	Anteil Patienten mit Ereignis % [95%-KI]	Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses Median ^a [95%-KI]
Abdominalschmerz	97	12	12,4 [6,6; 20,6]	n.b. [n.b.; n.b.]
Anämie	97	40	41,2 [31,3; 51,7]	n.b. [91,00; n.b.]
Diarrhoe	97	54	55,7 [45,2; 65,8]	69,00 [15,00; 471,00]
Dyspnoe	97	10	10,3 [5,1; 18,1]	457,00 [n.b.; n.b.]
Erbrechen	97	38	39,2 [29,4; 49,6]	491,00 [121,00; 491,00] ^b
Ermüdung	97	12	12,4 [6,6; 20,6]	n.b. [n.b.; n.b.]
Harnwegsinfektion	97	12	12,4 [6,6; 20,6]	n.b. [n.b.; n.b.]
Husten	97	10	10,3 [5,1; 18,1]	n.b. [n.b.; n.b.]
Kopfschmerz	97	10	10,3 [5,1; 18,1]	n.b. [n.b.; n.b.]
Obstipation	97	19	19,6 [12,2; 28,9]	n.b. [n.b.; n.b.]
Pruritus	97	17	17,5 [10,5; 26,6]	n.b. [244,00; n.b.]
Schwindelgefühl	97	11	11,3 [5,8; 19,4]	n.b. [n.b.; n.b.]
Thrombozytopenie	97	24	24,7 [16,5; 34,5]	n.b. [n.b.; n.b.]
Übelkeit	97	50	51,5 [41,2; 61,8]	86,00 [22,00; n.b.]

a: in Tagen
b: Für ein Ereignis wurde kein konkretes Startdatum berichtet, daher ist ein Patient mit Ereignis nicht in der TTE-Analyse enthalten (n = 37).
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation.
Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 20.1 genutzt.
Die Tabelle enthält nur diejenigen UE nach PT, die in mindestens 10 % der Patienten beobachtet wurden.
Patienten mit Dosiserhöhung > 400 mg wurden zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung zensiert.

KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.b. = nicht berechenbar; PT = MedDRA Preferred Term; UE = unerwünschte Ereignisse. Quelle: Celgene 2021b

In der Studie JAKARTA2 trat mit Fedratinib am häufigsten das UE Diarrhoe auf (bei 55,7 % der Patienten; 95%-KI: [45,2; 65,8]), mit einer medianen Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses von 69 Tagen (95%-KI: [15,00; 471,00]). Weitere häufige UE jeglichen Schweregrades waren Übelkeit (51,5 %; 95%-KI: [41,2; 61,8]; mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses: 86 Tage; 95%-KI: [22,00; n.b.]), Anämie (41,2 %; 95%-KI: [31,3; 51,7]; mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses: nicht berechenbar), Erbrechen (39,2 %; 95%-KI: [29,4; 49,6]; mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses: 491 Tage; 95%-KI: [121,00; 491,00]) und Thrombozytopenie (24,7 %; 95%-KI: [16,5; 34,5]; mediane Zeit

bis zum Auftreten des ersten Ereignisses: nicht berechenbar). Alle anderen aufgetretenen UE betrafen weniger als 20 % der Patienten. Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

Um das Risiko der gastrointestinalen UE Übelkeit und Erbrechen zu verringern, wird in der Fachinformation eine prophylaktische Antiemese empfohlen, die bereits in aktuellen klinischen Studien zu Fedratinib angewendet wird und zusammen mit weiteren Maßnahmen wie Anti-diarrhoika auf eine Reduktion der gastrointestinalen UE hindeutet (Celgene Europe B.V. 2021; Gupta et al. 2020b). Gastrointestinale UE sind somit gut handhabbar.

Schwerwiegende UE nach SOC und PT

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Analysen für schwerwiegende unerwünschte Ereignis nach MedDRA SOC aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

SOC	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis	Anteil Patienten mit Ereignis % [95%-KI]	Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses Median ^a [95-%-KI]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	97	5	5,2 [1,7; 11,6]	n.b. [n.b.; n.b.]
Herzkrankungen	97	5	5,2 [1,7; 11,6]	n.b. [n.b.; n.b.]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	97	6	6,2 [2,3; 13,0]	n.b. [n.b.; n.b.]
a: in Tagen Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 20.1 genutzt. Die Tabelle enthält nur diejenigen SUE nach SOC, die in mindestens 5 % der Patienten beobachtet wurden. Patienten mit Dosiserhöhung > 400 mg wurden zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung zensiert.				
KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.b. = nicht berechenbar; SOC = MedDRA System Organ Class; SUE = schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Quelle: Celgene 2021b				

In der Studie JAKARTA2 traten mit Fedratinib am häufigsten SUE auf, die der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zuzuordnen sind, bei sechs Patienten (6,2 %; 95-%-KI: [2,3; 13,0]). SUE der SOC Herzkrankungen und der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums traten jeweils bei fünf Patienten auf (5,2 %; 95-%-KI: [1,7; 11,6]). Es gibt keine weiteren SUE nach SOC, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses ist jeweils aufgrund der geringen Inzidenz nicht berechenbar. Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-90: Ergebnisse der Analysen für schwerwiegende unerwünschte Ereignis nach MedDRA PT aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

PT	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis	Anteil Patienten mit Ereignis % [95%-KI]	Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses Median ^a [95%-KI]
keine				
a: in Tagen Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 20.1 genutzt. Die Tabelle enthält nur diejenigen SUE nach PT, die in mindestens 5 % der Patienten beobachtet wurden. Patienten mit Dosiserhöhung > 400 mg wurden zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung zensiert. KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = MedDRA Preferred Term; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Quelle: Celgene 2021b				

In der Studie JAKARTA2 gab es mit Fedratinib kein SUE, das bei mindestens 5 % der Patienten auftrat.

Schwere UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT

Tabelle 4-91: Ergebnisse der Analysen für schwere unerwünschte Ereignisse (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) nach MedDRA SOC aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

SOC	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis	Anteil Patienten mit Ereignis % [95%-KI]	Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses Median ^a [95%-KI]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	97	5	5,2 [1,7; 11,6]	n.b. [n.b.; n.b.]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	97	40	41,2 [31,3; 51,7]	n.b. [88,00; n.b.]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	97	10	10,3 [5,1; 18,1]	n.b. [n.b.; n.b.]
Herzkrankungen	97	6	6,2 [2,3; 13,0]	n.b. [n.b.; n.b.]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	97	8	8,2 [3,6; 15,6]	n.b. [n.b.; n.b.]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	97	8	8,2 [3,6; 15,6]	n.b. [n.b.; n.b.]
Untersuchungen	97	16	16,5 [9,7; 25,4]	n.b. [n.b.; n.b.]
a: in Tagen Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 20.1 genutzt. Die Tabelle enthält nur diejenigen schweren UE nach SOC, die in mindestens 5 % der Patienten beobachtet wurden. Patienten mit Dosiserhöhung > 400 mg wurden zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung zensiert. KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.b. = nicht berechenbar; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC = MedDRA System Organ Class. Quelle: Celgene 2021b				

In der Studie JAKARTA2 traten mit Fedratinib am häufigsten schwere UE auf, die der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zuzuordnen sind, bei 41,2 % der Patienten (95%-KI: [31,3; 51,7]), gefolgt von schweren UE der SOC Untersuchungen (16,5 %; 95%-KI: [9,7; 25,4]) und der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (10,3 %; 95%-KI: [5,1; 18,1]). Weitere schwere UE nach SOC traten bei weniger als 10 % der Patienten auf.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses ist jeweils aufgrund der geringen Inzidenz nicht berechenbar. Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-92: Ergebnisse der Analysen für schwere unerwünschte Ereignisse (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) nach MedDRA PT aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

PT	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis	Anteil Patienten mit Ereignis % [95%-KI]	Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses Median ^a [95%-KI]
Anämie	97	31	32,0 [22,9; 42,2]	n.b. [203,00; n.b.]
Thrombozytopenie	97	19	19,6 [12,2; 28,9]	n.b. [n.b.; n.b.]
a: in Tagen Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 20.1 genutzt. Die Tabelle enthält nur diejenigen schweren UE nach PT, die in mindestens 5 % der Patienten beobachtet wurden. Patienten mit Dosiserhöhung > 400 mg wurden zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung zensiert.				
KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.b. = nicht berechenbar; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT = MedDRA Preferred Term. Quelle: Celgene 2021b				

In der Studie JAKARTA2 traten mit Fedratinib zwei einzelne schwere UE bei mindestens 5 % der Patienten auf: Anämie bei 32,0 % (95%-KI: [22,9; 42,2]) und Thrombozytopenie bei 19,6 % (95%-KI: [12,2; 28,9]), der Patienten.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses ist jeweils aufgrund der geringen Inzidenz nicht berechenbar. Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT (deskriptiv dargestellt)

Tabelle 4-93: Ergebnisse der Analysen für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA SOC aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

SOC	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis	Anteil Patienten mit Ereignis % [95%-KI]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	97	1	1,0 [0,0; 5,6]

SOC	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis	Anteil Patienten mit Ereignis % [95%-KI]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	97	3	3,1 [0,6; 8,8]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	97	2	2,1 [0,2; 7,2]
Gefäßerkrankungen	97	1	1,0 [0,0; 5,6]
Herzerkrankungen	97	1	1,0 [0,0; 5,6]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	97	1	1,0 [0,0; 5,6]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	97	1	1,0 [0,0; 5,6]
Untersuchungen	97	4	4,1 [1,1; 10,2]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	97	1	1,0 [0,0; 5,6]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 20.1 genutzt. Patienten mit Dosiserhöhung > 400 mg wurden zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung zensiert.			
KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC = MedDRA System Organ Class. Quelle: Celgene 2021b			

In der Studie JAKARTA2 brachen Patienten die Behandlung mit Fedratinib am häufigsten aufgrund eines UE ab, das der SOC Untersuchungen zuzuordnen ist. Dies betraf vier Patienten (4,1 %; 95%-KI: [1,1; 10,2]). Drei Patienten (3,1 %; 95%-KI: [0,6; 8,8]) brachen die Behandlung mit Fedratinib aufgrund eines UE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ab, zwei Patienten (2,1 %; 95%-KI: [0,2; 7,2]) aufgrund eines UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts. UE aus anderen SOC waren jeweils bei höchstens einem Patienten der Grund für den Abbruch der Behandlung mit Fedratinib.

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Analysen für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA PT aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

PT	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis	Anteil Patienten mit Ereignis % [95%-KI]
Anämie	97	1	1,0 [0,0; 5,6]
Diarrhoe	97	1	1,0 [0,0; 5,6]
Erbrechen	97	1	1,0 [0,0; 5,6]
Ermüdung	97	1	1,0 [0,0; 5,6]
Febrile Neutropenie	97	1	1,0 [0,0; 5,6]
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	97	1	1,0 [0,0; 5,6]
Gewicht erniedrigt	97	1	1,0 [0,0; 5,6]
Hyperlipasämie	97	1	1,0 [0,0; 5,6]
Kreatinin im Blut erhöht	97	1	1,0 [0,0; 5,6]
Milzriss	97	1	1,0 [0,0; 5,6]
Schock	97	1	1,0 [0,0; 5,6]

PT	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis	Anteil Patienten mit Ereignis % [95%-KI]
Sepsis	97	1	1,0 [0,0; 5,6]
Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura	97	1	1,0 [0,0; 5,6]
Thrombozytenzahl vermindert	97	1	1,0 [0,0; 5,6]
Thrombozytopenie	97	2	2,1 [0,2; 7,2]
Übelkeit	97	1	1,0 [0,0; 5,6]
Vorhofflimmern	97	1	1,0 [0,0; 5,6]
Zytopenie	97	1	1,0 [0,0; 5,6]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 20.1 genutzt.			
KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = MedDRA Preferred Term. Quelle: Celgene 2021b			

In der Studie JAKARTA2 brachen zwei Patienten (2,1 %; 95-%-KI: [0,2; 7,2]) die Behandlung mit Fedratinib aufgrund des UE Thrombozytopenie ab. UE aus anderen PT waren jeweils bei höchstens einem Patienten der Grund für den Abbruch der Behandlung mit Fedratinib.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie JAKARTA2 sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1)

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.6 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.**

Nicht zutreffend. Gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Unterlagen, die im Rahmen eines Dossiers zur Nutzenbewertung einzureichen sind, müssen für ein Orphan Drug in Modul 4 nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 ausgefüllt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020a).

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-95: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.

Studie	verfügbare Quellen
JAKARTA2	Klinischer Studienbericht: Celgene Corp. 2018a Publikationen: Harrison et al. 2017c, Harrison et al. 2020b Studienregister-/Studienergebnisdatenbank-Eintrag: clinicaltrials.gov NCT01523171 (clinicaltrials.gov 2012) EudraCT 2011-005226-21 (EUCTR 2012) WHO-ICTRP 2011-005226-21 (WHO-ICTRP 2011b)

Referenzliste:

1. Celgene Corp. (2018a). Klinischer Studienbericht (CSR) JAKARTA2. Impact Biomedicines Inc, a Wholly Owned Subsidiary of Celgene Corporation: Fedratinib (SAR302503). ARD12181 (JAKARTA2). A Phase II, Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study of SAR302503 in Subjects Previously Treated with Ruxolitinib and with a Current Diagnosis of Intermediate or High-Risk Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocytopenia Myelofibrosis. CSR vom 14. Dezember 2018.

2. clinicaltrials.gov (2012). Phase II, Open Label, Single Arm Study of SAR302503 In Myelofibrosis Patients Previously Treated With Ruxolitinib (JAKARTA2). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01523171> [Zugriffsdatum: 29.01.2021].

3. EUCTR (2012). A Phase II, Multicenter, Open Label, Single Arm Study of SAR302503 in Subjects Previously Treated with Ruxolitinib and with a Current Diagnosis of Intermediate or High-Risk Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocytopenia Myelofibrosis. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005226-21 [Zugriffsdatum: 29.01.2021].

4. 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.

5. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Tiu RV, Zachee P, Jourdan E, Winton E, Silver RT, Schouten HC, et al. (2017c). Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study. *The Lancet Haematology* 4, e317-e324.

6. WHO-ICTRP (2011b). A Phase II, Multicenter, Open Label, Single Arm Study of SAR302503 in Subjects Previously Treated with Ruxolitinib and with a Current Diagnosis of Intermediate-2 or High-Risk Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-005226-21/GB> [Zugriffsdatum: 29.01.2021].

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Teilpopulation 1 (MF-Patienten, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind)

Für die Nutzenbewertung von Fedratinib in der Teilpopulation 1 wird die zulassungsrelevante Studie JAKARTA herangezogen, eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, dreiarmlige Phase-III-Studie, deren Methodik internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin entspricht. Für die Nutzenbewertung relevant sind die Behandlungsgruppen Fedratinib 400 mg (Intervention gemäß Fachinformation) und Placebo (Kontrollarm). Die RCT JAKARTA entspricht der Evidenzstufe Ib.

Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1 mittels IVRS. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die verdeckte Gruppenzuteilung waren damit gewährleistet. Sowohl die Patienten als auch die Behandler waren über die gesamte Studiendauer verblindet; die Verblindung durfte nur im Notfall aufgehoben werden. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt. Es wurden alle in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet. Das ITT-Prinzip war erfüllt. Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotential der Studie JAKARTA wird daher als niedrig bewertet.

Für die Nutzenbewertung von Fedratinib werden patientenrelevante Endpunkte in den Nutzen-dimensionen Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen herangezogen (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Diese Endpunkte sind im Anwendungsgebiet Myelofibrose gebräuchlich. Die Endpunkte wurden mittels etablierter, objektiver, standardisierter Kriterien erhoben und ausgewertet und sind somit als valide einzustufen. Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte sind in Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich dargelegt. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist jeweils als niedrig einzustufen; für die patientenberichteten Endpunkte Symptome (modifizierter MFSAF), Symptomlast (MPN-SAF), Fatigue (BFI) und Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) kann ein hohes Verzerrungspotential nicht ausgeschlossen werden, da jeweils weniger als 95 %, aber mehr als 70 % der ITT-Population in die Analyse aufgenommen werden konnten.

Die Zulassungsstudie JAKARTA ist die bestverfügbare Evidenz für Fedratinib in der Teilpopulation 1. Der Zusatznutzen wird direkt aus der Studie JAKARTA abgeleitet. Die Aussagekraft der Nachweise ist unter Berücksichtigung der hohen Studienqualität (Evidenzstufe Ib) und der validen, patientenrelevanten Endpunkte als hoch einzuschätzen. Somit wird die Aussagesicherheit eines **Hinweises** beansprucht.

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

Für die Nutzenbewertung von Fedratinib in der Teilpopulation 2 wird die zulassungsrelevante Studie JAKARTA2 herangezogen, eine offene, multizentrische, einarmige Phase-II-Studie, deren Methodik internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin entspricht. JAKARTA2 entspricht der Evidenzstufe IV.

Da die Studie JAKARTA2 keine RCT ist, kann entsprechend den Dossievorgaben keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotentials vorgenommen werden. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

Für die Nutzenbewertung von Fedratinib werden patientenrelevante Endpunkte in den Nutzen-dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen herangezogen (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Diese Endpunkte sind im Anwendungsgebiet Myelofibrose gebräuchlich. Die Endpunkte wurden mittels etablierter, objektiver, standardisierter Kriterien erhoben und ausgewertet und sind somit als valide einzustufen. Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte sind in Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich dargelegt.

Die Zulassungsstudie JAKARTA2 die bestverfügbare Evidenz für das Orphan Drug Fedratinib in der Teilpopulation 2. Diese Studie ist die erste pivotale Studie, die zu einer Zulassung für MF-Patienten, die bereits mit Ruxolitinib behandelt sind, führte. Der Zusatznutzen wird aus den Ergebnissen der Studie JAKARTA2 abgeleitet. Da die Studie einarmig ist, wird die Aussage-sicherheit eines **Anhaltspunktes** beansprucht.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*

- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Myelofibrose ist eine seltene, heterogene sowie maligne hämatologische Erkrankung, die mit erheblicher Morbidität, Einschränkung der Lebensqualität und Mortalität verbunden ist (Griesshammer et al. 2018). Die meisten Patienten befinden sich in einer palliativen Situation, in der bisher kaum Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Bisher war Ruxolitinib das einzige in Deutschland zugelassene Arzneimittel zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei Myelofibrose. Es besteht jedoch weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf nach wirksamen und gut verträglichen Therapieoptionen zur Behandlung von MF-Patienten. Dies gilt insbesondere für Patienten mit fehlendem oder unzureichendem Ansprechen auf Ruxolitinib, Verlust des Ansprechens oder Intoleranz gegenüber Ruxolitinib: 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. 2020a; Harrison et al. 2020a; Palandri et al. 2020a). 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). Nun steht mit dem JAK2-Inhibitor Fedratinib erstmals auch eine Therapie für Patienten nach Abbruch einer Ruxolitinib-Therapie zur Verfügung und kann diese therapeutische Lücke schließen.

Fedratinib ist indiziert für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind oder zuvor mit Ruxolitinib behandelt wurden (Celgene Europe B.V. 2021).

Das Anwendungsgebiet von Fedratinib wird für die Nutzenbewertung je nach Vorbehandlung der Patienten in zwei Teilpopulationen eingeteilt:

- Teilpopulation 1: MF-Patienten, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind
- Teilpopulation 2: MF-Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden

Für die Nutzenbewertung von Fedratinib anhand von patientenrelevanten Endpunkten in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen werden folgende Studien herangezogen:

- Teilpopulation 1: JAKARTA
- Teilpopulation 2: JAKARTA2

Beide Studien sind aufgrund der Studienpopulation und der Intervention auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Intervention mit Fedratinib erfolgte in den analysierten Populationen gemäß Fachinformation und entspricht somit der Anwendung von Fedratinib in Deutschland (Celgene Europe B.V. 2021). Alle dargestellten Endpunkte sind vor dem Hintergrund des deutschen Versorgungskontextes relevant.

Teilpopulation 1 (MF-Patienten, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind)

Im Folgenden werden die in diesem Dossier dargestellten Ergebnisse der Zulassungsstudie JAKARTA beschrieben und für die Nutzenbewertung von Fedratinib in Teilpopulation 1 eingeordnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-96 zusammengestellt.

Tabelle 4-96: Ergebniszusammenfassung JAKARTA – Teilpopulation 1

Endpunkt	Ergebnisse JAKARTA				
	Fedratinib 400 mg		Placebo		Fedratinib 400 mg vs. Placebo Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
	N	Ergebnis	N	Ergebnis	
Mortalität					
Anzahl der Todesfälle n (%)	96	7 (7,3)	95	12 (12,6)	RR = 0,58 [0,24; 1,40] p = 0,2188
Morbidität					
Milz- und Symptomansprechen					
Milzansprechrates: Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline (MRT/CT) n (%)	96	45 (46,9)	96	1 (1,0)	RR = 45,00 [6,33; 319,89] p < 0,0001
Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF)					
Gesamtsymptomscore (TSS) Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	91	11,9 [8,0; 20,0] n = 56 (61,5 %)	85	n.b. n = 22 (25,9 %)	HR = 2,76 [1,68; 4,54] p = 0,0001

Endpunkt	Ergebnisse JAKARTA				
	Fedratinib 400 mg		Placebo		Fedratinib 400 mg vs. Placebo Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
	N	Ergebnis	N	Ergebnis	
Nachtschweiß Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	91	4,1 [4,0; 7,6] n = 60 (65,9 %)	85	12,6 [8,0; n.b.] n = 30 (35,3 %)	HR = 2,23 [1,43; 3,47] p = 0,0004
Juckreiz Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	91	8,0 [7,9; 20,0] n = 44 (48,4 %)	85	n.b. [12,0; n.b.] n = 20 (23,5 %)	HR = 1,80 [1,06; 3,05] p = 0,0301
Abdominale Beschwerden Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	91	8,1 [8,0; 16,1] n = 52 (57,1 %)	85	n.b. [18,0; n.b.] n = 25 (29,4 %)	HR = 1,98 [1,23; 3,20] p = 0,0051
Völlegefühl Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	91	11,9 [8,0; 12,3] n = 53 (58,2 %)	85	n.b. [12,0; n.b.] n = 24 (28,2 %)	HR = 2,24 [1,38; 3,65] p = 0,0012
Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	91	8,0 [4,3; 12,0] n = 50 (54,9 %)	85	24,0 [8,0; n.b.] n = 24 (28,2 %)	HR = 1,85 [1,14; 3,02] p = 0,0133
Muskel-/Knochenschmerzen Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	91	24,0 [8,1; n.b.] n = 37 (40,7 %)	85	n.b. n = 21 (24,7 %)	HR = 1,68 [0,98; 2,89] p = 0,0602
Gesundheitszustand					
EQ-5D-VAS, Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 7 mm gegenüber Baseline Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	91	25,0 [24,3; 25,7] n = 29 (31,9 %)	88	24,7 [24,3; 26,9] n = 21 (23,9 %)	HR = 1,12 [0,63; 1,99] p = 0,7104
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Nicht erhoben					
Nebenwirkungen					
Unerwünschte Ereignisse (UE)					
Zeit bis zum Auftreten des ersten UE Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	96	1,00 [1,00; 2,00] n = 95 (99,0 %)	95	20,00 [15,00; 29,00] n = 89 (93,7 %)	HR = 2,44 [1,79; 3,33] p < 0,0001
Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden UE Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	96	n.b. n = 20 (20,8 %)	95	n.b. n = 22 (23,2 %)	HR = 0,84 [0,46; 1,54] p = 0,5698

Endpunkt	Ergebnisse JAKARTA				
	Fedratinib 400 mg		Placebo		Fedratinib 400 mg vs. Placebo Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
	N	Ergebnis	N	Ergebnis	
Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	96	115,00 [60,00; n.b.] n = 52 (54,2 %)	95	n.b. [168,00; n.b.] n = 35 (36,8 %)	HR = 1,67 [1,09; 2,57] p = 0,0178
Zeit bis zum Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führte Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	96	n.b. n = 13 (13,5 %)	95	n.b. n = 8 (8,4 %)	HR = 1,41 [0,58; 3,42] p = 0,4511
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)					
Zeit bis zum Auftreten der ersten potentiellen Wernicke-Enzephalopathie Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	96	n.b. n = 10 (10,4 %)	95	n.b. n = 4 (4,2 %)	HR = 2,39 [0,75; 7,63] p = 0,1288
Zeit bis zum Auftreten der ersten Blutung (SMQ Blutungen, enge Definition) Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	96	n.b. n = 0	95	n.b. n = 0	n.b.
Zeit bis zum Auftreten der ersten Blutung (SMQ Blutungen, breite Definition) Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	96	n.b. n = 1 (1,0 %)	95	n.b. n = 0	HR = n.b. [0,00; n.b.] p = 0,3224
Zeit bis zum Auftreten der ersten Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	96	n.b. n = 21 (21,9 %)	95	n.b. n = 18 (18,9 %)	HR = 1,11 [0,59; 2,08] p = 0,7519
Zeit bis zum Auftreten der ersten Anämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	96	n.b. n = 30 (31,2 %)	95	n.b. n = 7 (7,4 %)	HR = 4,48 [1,97; 10,21] p < 0,0001
Zeit bis zum Auftreten der ersten Thrombozytopenie von NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	96	n.b. n = 6 (6,2 %)	95	n.b. n = 6 (6,3 %)	HR = 0,81 [0,26; 2,57] p = 0,7251

Endpunkt	Ergebnisse JAKARTA				
	Fedratinib 400 mg		Placebo		Fedratinib 400 mg vs. Placebo Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
	N	Ergebnis	N	Ergebnis	
Zeit bis zum Auftreten der ersten Erhöhung von ALT, AST oder Bilirubin im Blut vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	96	n.b. n = 1 (1,0 %)	95	n.b. n = 3 (3,2 %)	HR = 0,31 [0,03; 2,98] p = 0,2831
Zeit bis zum Auftreten der ersten Hyperamylasämie oder Hyperlipasämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	96	n.b. n = 3 (3,1 %)	95	n.b. n = 1 (1,1 %)	HR = 2,96 [0,31; 28,44] p = 0,3243
Zeit bis zum Auftreten der ersten sekundären Malignität Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	96	n.b. n = 0	95	n.b. n = 5 (5,3 %)	HR = 0,00 [0,00; n.b.] p = 0,0154

ALT = Alaninaminotransferase; AST = Aspartataminotransferase; CT = Computertomografie; EQ-5D = EuroQol 5 Dimensions; HR = Hazard-Ratio; IWG-MRT = International Working Group Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MFSAF = Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MMRM = Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed Effect Model for Repeated Measurements); MRT = Magnetresonanztomografie; n.b. = nicht berechenbar; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NRI = Non-Responder-Imputation; RR = relatives Risiko; SMQ = Standardized MedDRA Query; TSS = Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score); UE = unerwünschte Ereignisse; UESI = unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse; VAS = visuelle Analogskala

Mortalität

Die Mortalität wird anhand der Todesfälle dargestellt, die in der Studie JAKARTA bis zum Ende von Zyklus 6 auftraten, erfasst im Rahmen der unerwünschten Ereignisse (UE). Die Zahl der Todesfälle war insgesamt gering (sieben mit Fedratinib, zwölf in der Kontrollgruppe). Es ergab sich ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Vorteil zugunsten von Fedratinib gegenüber der Kontrollgruppe Placebo (RR = 0,58; 95%-KI: [0,24; 1,40]).

Morbidität

Milz- und Symptomansprechen

Die Vergrößerung der Milz ist ein zentrales Symptom der Myelofibrose, das die Patienten auf vielfältige Weise beeinträchtigt, zum Beispiel durch abdominale Beschwerden, vorzeitiges Sättigungs- und Völlegefühl und Gewichtsverlust. Weitere relevante Symptome der Myelofibrose sind insbesondere Fatigue, konstitutionelle Symptome, Appetitlosigkeit, Knochenschmerzen, Anämie, thromboembolische Komplikationen, Mikrozirkulationsstörungen und

Blutungsereignisse (Griesshammer et al. 2018; Harrison et al. 2017a; Mesa et al. 2006). Zudem gibt es Hinweise auf eine mögliche Korrelation zwischen der Reduktion der Milzgröße und einer Verlängerung des Gesamtüberlebens (Verstovsek et al. 2012a). Eine Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome ist von sehr großer direkter Relevanz für MF-Patienten (Gemeinsamer Bundesausschuss 2019).

Mit Fedratinib erreichten in der Studie JAKARTA 46,9 % der Patienten zum Ende von Zyklus 6 ein Milzansprechen, definiert als Verringerung des Milzvolumens (bestimmt mittels MRT/CT) um ≥ 35 % gegenüber Baseline, in der Kontrollgruppe erreichte dies ein Patient (1,0 %). Dies bedeutet einen erheblichen Vorteil zugunsten von Fedratinib (RR = 45,00, 95%-KI: [6,33; 319,89]). In der ergänzenden Analyse der prozentualen Änderung des Milzvolumens bis zum Ende von Zyklus 6 bestätigte sich dieser Vorteil für Fedratinib: Bei fast allen Patienten führte die Fedratinib-Behandlung dazu, dass die vergrößerte Milz bereits zum Ende von Zyklus 3 und ebenso auch zum Ende von Zyklus 6 kleiner war als zu Studienbeginn, wie die Waterfall-Plots zeigen (Abbildung 4-4 und Abbildung 4-6). Auch bei Bestimmung der Milzgröße mittels Palpation (ergänzende Analyse) zeigte sich ein bedeutsamer Vorteil zugunsten von Fedratinib: Im Fedratinib-Arm war zum Ende von Zyklus 6 die Milzgröße bei 46,9 % der Patienten um mindestens 50% reduziert, in der Kontrollgruppe bei 3,1 %; das RR beträgt 15,00 (95%-KI: [4,83; 46,62]). Fedratinib bietet somit MF-Patienten die Chance, die Splenomegalie um ein klinisch signifikantes Maß zu reduzieren.

Weiterhin wurde das Ansprechen in einer ergänzenden Analyse anhand der modifizierten IWG-MRT-Kriterien bestimmt, wofür die Splenomegalie sowie relevante hämatologische Parameter berücksichtigt werden. Zum Ende von Zyklus 6 erreichten mit Fedratinib 46,9 % der Patienten mindestens eine klinische Verbesserung gegenüber Baseline, in der Kontrollgruppe waren es 2,1 %. Auch hier zeigt sich wiederum ein erheblicher Vorteil zugunsten von Fedratinib mit einem RR von 22,50 (95%-KI: [5,62; 90,14]).

Die spürbare Abnahme der krankheitsbedingten Symptomlast wurde in der Studie JAKARTA mit dem modifizierten MFSAF erfasst, einem in der Indikation gebräuchlichen, validierten Instrument, welches die Symptome Nachtschweiß, Juckreiz, abdominale Beschwerden, Völlegefühl, Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite und Muskel-/Knochenschmerzen erfasst. Der Gesamtsymptomscore (TSS) setzt sich aus den Werten für die Einzelsymptome zusammen. Eine klinisch relevante Verbesserung der Symptomlast (Symptomansprechen) ist durch eine Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline charakterisiert. 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 ebenfalls einen sehr deutlichen, statistisch signifikanten Vorteil 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]). Die ergänzenden Analysen bestätigen den Vorteil von Fedratinib hinsichtlich des Symptomansprechens. Fedratinib bietet somit den MF-Patienten die Chance, die für die Erkrankung typischen und für die Patienten belastenden Symptome um ein klinisch signifikantes Maß zu reduzieren.

Zusammengenommen zeigen die Ergebnisse der Studie JAKARTA im Endpunkt Milz- und Symptomansprechen einen bedeutsamen Vorteil zugunsten von Fedratinib, dessen Ausmaß in den meisten Operationalisierungen erheblich ist. Somit ermöglicht Fedratinib eine Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme der krankheitsbedingten Symptomlast.

Gesundheitszustand

Die Veränderung des Gesundheitszustandes wurde in der Studie JAKARTA mit dem etablierten Instrument EQ-5D-VAS erhoben. Die Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustandes um die MCID von ≥ 7 mm betrug mit Fedratinib im Median 25,0 Wochen, in der Kontrollgruppe 24,7 Wochen. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR = 1,12; 95%-KI: [0,63; 1,99]).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie JAKARTA nicht direkt erhoben. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität spiegelt sich in den Morbiditätspunkten wider.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Die UE wurden mit Time-to-Event-Analysen ausgewertet, da sich die mediane Expositionszeit gegenüber über Studienmedikation zwischen den beiden Studienarmen erheblich unterscheidet (Fedratinib: 62,1 Wochen, Placebo: 24,0 Wochen).

Im Vergleich zwischen Fedratinib und Placebo ergaben sich signifikante Nachteile in der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE jeglichen Schweregrades (HR = 2,44; 95%-KI: [1,79; 3,33]) und in der Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3 ; HR = 1,67; 95%-KI: [1,09; 2,57]); dies ist in einem Vergleich einer hochwirksamen aktiven Therapie mit Placebo zu erwarten. Hingegen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Fedratinib und Placebo in der Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden UE sowie in der Zeit bis zum Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führte.

Die UE, die bei Behandlung mit Fedratinib auftraten, waren meist mild oder moderat. Mit Fedratinib traten am häufigsten UE jeglichen Schweregrades auf, die der SOC Erkrankungen

des Gastrointestinaltrakts zuzuordnen sind (bei 91,7 % der Patienten gegenüber 49,5 % der Patienten mit Placebo), das häufigste einzelne UE jeglichen Schweregrades mit Fedratinib war Diarrhoe (65,6 % gegenüber 15,8 %). Jedoch stellte sich der Anteil der schweren gastrointestinalen UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) mit 8,3 % im Fedratinib-Arm gegenüber 5,3 % im Placebo-Arm als moderat dar, und es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Fedratinib und Placebo in der Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren gastrointestinalen UE (HR = 1,17; 95%-KI: [0,31; 4,35]). Um das Risiko der gastrointestinalen UE Übelkeit und Erbrechen zu verringern, wird in der Fachinformation eine prophylaktische Antiemese empfohlen, die bereits in aktuellen klinischen Studien zu Fedratinib angewendet wird und zusammen mit weiteren Maßnahmen wie Antidiarrhoika auf eine Reduktion der gastrointestinalen UE hindeutet (Celgene Europe B.V. 2021; Gupta et al. 2020b). Gastrointestinale UE sind somit gut handhabbar.

Das einzige schwere UE, das mit Fedratinib signifikant schneller auftrat als mit Placebo, war das UE Anämie (HR = 4,30; 95%-KI: [1,88; 9,82]). Dieses UE ist zum einen erwartbar (Klasseneffekt der JAK-Inhibition; Vainchenker et al. 2018) und kann zum anderen als handhabbar und kontrollierbar eingestuft werden. Nur ein Patient brach die Behandlung mit Fedratinib aufgrund von Anämie ab.

Auch bei Betrachtung der Zeit bis zum Auftreten des ersten UESI ergibt sich nur bezüglich der Anämie ein statistisch signifikanter Nachteil für Fedratinib im Vergleich zu Placebo. Insbesondere beim UESI Potentielle Wernicke-Enzephalopathie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Fedratinib und Placebo. Das UESI Potentielle Wernicke-Enzephalopathie beschreibt alle Verdachtsfälle mit Zeichen oder Symptomen, die auf Wernicke-Enzephalopathie hindeuten können, eine neurologische 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). In der Studie JAKARTA wurde bei keinem der fachinformationskonform mit Fedratinib behandelten Patienten eine Wernicke-Enzephalopathie klinisch bestätigt (Celgene Corp. 2018b). Um das Risiko einer Wernicke-Enzephalopathie zu minimieren, wird in der Fachinformation von Fedratinib eine Überwachung des Thiamin-Spiegels und ggf. eine Thiamin-Supplementierung empfohlen (Celgene Europe B.V. 2021).

Insgesamt belegen die Analysen zu den unerwünschten Ereignissen, dass Fedratinib als aktive Therapie über ein akzeptables Sicherheitsprofil verfügt, mit nur wenigen Nachteilen im Vergleich zu Placebo. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden keine schwerwiegenden Sicherheitsbedenken identifiziert (European Medicines Agency 2020).

Gesamtschau

In der Zulassungsstudie JAKARTA zeigten sich mit Fedratinib im Vergleich zur Kontrollgruppe Placebo folgende Effekte:

- **Eine geringe Zahl von Todesfällen** bis zum Ende von Zyklus 6.
- Ein **bedeutender, großer, statistisch signifikanter Vorteil im Morbiditätsendpunkt Milz- und Symptomansprechen**, in den meisten Operationalisierungen von erheblichem Ausmaß, gekennzeichnet insbesondere durch eine Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline (Milzansprechrates, bestimmt mittels MRT/CT) von 46,9 % mit Fedratinib gegenüber 1,0 % in der Kontrollgruppe (RR = 45,00; 95%-KI: [6,33; 319,89]) und eine mediane Zeit bis zur Reduktion um $\geq 50\%$ im TSS (Symptomansprechen, bestimmt mit dem modifizierten MFSAF) von 11,9 Wochen mit Fedratinib, während in der Kontrollgruppe der Median nicht erreicht wurde (HR = 2,76; 95%-KI: [1,68; 4,54]). Patienten im Fedratinib-Arm erreichten bereits zu den frühesten Erhebungszeitpunkten nach Baseline eine klinisch relevante und statistisch signifikante Verbesserung des Milzvolumens.
- Eine zwischen den beiden Studienarmen **vergleichbare Veränderung des Gesundheitszustandes**, gemessen mit der **EQ-5D-VAS**, mit einer medianen Zeit bis zur Verbesserung um die MCID (≥ 7 mm) von 25,0 Wochen mit Fedratinib gegenüber 24,7 Wochen in der Kontrollgruppe; HR = 1,12; 95%-KI: [0,63; 1,99].
- Ein **erwartbares Sicherheitsprofil** mit nur wenigen signifikanten Nachteilen der aktiven Therapie Fedratinib im Vergleich zu Placebo. Signifikante Nachteile ergaben sich in den Time-to-Event-Analysen für UE jeglichen Schweregrades sowie schwere UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3), nicht jedoch für schwerwiegende UE. Bezüglich der UESI zeigten sich nur bei Anämie von Grad 3 oder 4 signifikante Nachteile von Fedratinib gegenüber Placebo. Insgesamt sind die signifikanten Nachteile von Fedratinib bei schweren UE auf das UE Anämie zurückzuführen, das als kontrollierbar eingestuft werden kann. Mit Fedratinib traten am häufigsten UE jeglichen Schweregrades auf, die der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zuzuordnen sind (bei 91,7 % der Patienten gegenüber 49,5 % der Patienten mit Placebo), die häufigsten einzelnen UE jeglichen Schweregrades mit Fedratinib waren Diarrhoe (65,6 % gegenüber 15,8 % mit Placebo) und Übelkeit (61,5 % gegenüber 14,7 %). Um das Risiko der gastrointestinalen UE Übelkeit und Erbrechen zu verringern, wird in der Fachinformation eine prophylaktische Antiemese empfohlen, die bereits in aktuellen klinischen Studien zu Fedratinib angewendet wird und zusammen mit weiteren Maßnahmen wie Antidiarrhoika auf eine Reduktion der gastrointestinalen UE hindeutet (Celgene Europe B.V. 2021; Gupta et al. 2020b). Eine Wernicke-Enzephalopathie wurde bei keinem der fachinformationskonform mit Fedratinib behandelten Patienten klinisch bestätigt. Um

das Risiko einer Wernicke-Enzephalopathie zu minimieren, wird in der Fachinformation eine Überwachung des Thiamin-Spiegels und ggf. eine Thiamin-Supplementierung empfohlen (Celgene Europe B.V. 2021). Insgesamt kann das Sicherheitsprofil in der Zielpopulation mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten als akzeptabel angesehen werden; im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden keine schwerwiegenden Sicherheitsbedenken identifiziert (European Medicines Agency 2020).

Schlussfolgerungen zum medizinischen und therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen – Teilpopulation 1 (MF-Patienten, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind)

Für Fedratinib als Orphan Drug gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt.

Die Zulassungsstudie JAKARTA ist die bestverfügbare Evidenz für Fedratinib in der Teilpopulation 1. Die Aussagekraft der Nachweise ist als hoch einzuschätzen, sodass die Aussage-sicherheit eines Hinweises beansprucht wird.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie JAKARTA zeigen im zentralen Morbiditätsendpunkt Milz- und Symptomsprechen einen klinisch relevanten und statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Fedratinib, dessen Ausmaß in den meisten Operationalisierungen erheblich ist. Somit ermöglicht Fedratinib eine Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme der krankheitsbedingten Symptomlast. Bei den UE jeglichen Schweregrades, den schweren UE und dem UESI Anämie von NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 zeigten sich zwar im Vergleich zu Placebo signifikante Nachteile, das Sicherheitsprofil von Fedratinib ist jedoch 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.

Zusammengenommen zeigen die Daten der Zulassungsstudie JAKARTA deutliche, therapeutisch relevante Vorteile zugunsten von Fedratinib. Daher 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.

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

Im Folgenden werden die in diesem Dossier dargestellten Ergebnisse der Zulassungsstudie JAKARTA2 beschrieben und im Hinblick auf den Zusatznutzen von Fedratinib in Teilpopulation 2 eingeordnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-97 zusammengestellt.

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 ab dem Zeitpunkt der Dosistitration als fehlend erachtet und entweder mittels NRI für binäre Endpunkte/Responderanalysen oder mittels LOCF imputiert (binäre Endpunkte/Responderanalysen und kontinuierliche Endpunkte).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Tabelle 4-97: Ergebniszusammenfassung JAKARTA2 – Teilpopulation 2

Endpunkt	Ergebnisse JAKARTA2 Fedratinib 400 mg	
	N	Ergebnis
Mortalität		
Anzahl der Todesfälle n (%)	97	4 (4,1)
Morbidität		
Milz- und Symptomansprechen		
Milzansprechrage: Reduktion des Milzvolumens um ≥ 35 % zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline (MRT/CT) n (%)	97	20 (20,6)
Symptomansprechen: Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline (modifizierter MFSAF)		
Gesamtsymptomscore (TSS) Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	90	23,7 [8,4; n.b.] n = 40 (44,4 %)
Nachtschweiß Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	90	4,3 [4,0; 8,0] n = 55 (61,1 %)
Juckreiz Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	90	8,0 [7,7; n.b.] n = 33 (36,7 %)
Abdominale Beschwerden Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	90	15,9 [8,1; 23,9] n = 45 (50,0 %)

Endpunkt	Ergebnisse JAKARTA2 Fedratinib 400 mg	
	N	Ergebnis
Völlegefühl Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	90	9,6 [8,0; 16,0] n = 49 (54,4 %)
Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	90	7,7 [4,1; 8,0] n = 54 (60,0 %)
Muskel-/Knochenschmerzen Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	90	16,0 [8,1; n.b.] n = 39 (43,3 %)
Gesundheitszustand		
EORTC QLQ-C30, Symptomskalen: Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte		
Erschöpfung Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	4,4 [4,1; 7,6] n = 70 (75,3 %)
Übelkeit und Erbrechen Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	48,1 [48,1; n.b.] n = 27 (29,0 %)
Schmerz Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	8,1 [4,4; 11,7] n = 54 (58,1 %)
Dyspnoe Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	12,0 [5,4; 24,1] n = 48 (51,6 %)
Schlaflosigkeit Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	8,1 [4,7; 18,3] n = 49 (52,7 %)
Appetitverlust Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	5,4 [4,3; 12,1] n = 53 (57,0 %)
Obstipation Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	n.b. [27,1; n.b.] n = 25 (26,9 %)
Diarrhoe Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	n.b. n = 24 (25,8 %)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen: Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 10 Punkte		
Globaler Gesundheitsstatus Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	8,1 [4,4; 48,1] n = 48 (51,6 %)
Körperliche Funktion Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	12,0 [5,4; 23,9] n = 48 (51,6 %)
Rollenfunktion Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	8,1 [4,3; 12,0] n = 55 (59,1 %)
Emotionale Funktion Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	12,6 [8,0; n.b.] n = 44 (47,3 %)
Kognitive Funktion Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	16,0 [8,1; n.b.] n = 42 (45,2 %)

Endpunkt	Ergebnisse JAKARTA2 Fedratinib 400 mg	
	N	Ergebnis
Soziale Funktion Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	16,1 [8,1; 36,1] n = 45 (48,4 %)
Finanzielle Schwierigkeiten Median in Wochen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	93	n.b. n = 20 (21,5 %)
Nebenwirkungen		
Unerwünschte Ereignisse (UE)		
Zeit bis zum Auftreten des ersten UE Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	97	1,00 [1,00; 2,00] n = 95 (97,9 %)
Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden UE Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	97	n.b. n = 26 (26,8 %)
Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	97	72,00 [37,00; 117,00] n = 59 (60,8 %)
Zeit bis zum Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führte Median in Tagen [95%-KI]; Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis	97	n.b. n = 13 (13,4 %)
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)^a		
Potentielle Wernicke-Enzephalopathie, n (%)	97	13 (13,4)
SMQ Blutungen (enge Definition), n (%)	97	22 (22,7)
SMQ Blutungen (breite Definition), n (%)	97	22 (22,7)
Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie, n (%)	97	11 (11,3)
Anämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4, n (%)	97	31 (32,0)
Thrombozytopenie von NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4, n (%)	97	21 (21,6)
ALT, AST oder Bilirubin im Blut erhöht vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4, n (%)	97	5 (5,2)
Hyperamylasämie oder Hyperlipasämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4, n (%)	97	7 (7,2)
Sekundäre Malignome, n (%)	97	3 (3,1)
Überdosis, n (%)	97	1 (1,0)
<p>a: Da der Anteil der Patienten mit Ereignis jeweils deutlich unter 50 % lag, kann die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses nicht berechnet werden, sodass hier nur Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis dargestellt wird.</p> <p>ALT = Alaninaminotransferase; AST = Aspartataminotransferase; EQ-5D = EuroQol 5 Dimensions; HR = Hazard-Ratio; IWG-MRT = International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MFSAF = Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MMRM = Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed Effect Model for Repeated Measurements); NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; n.b. = nicht berechenbar; NRI = Non-Responder-Imputation; PT = MedDRA Preferred Term; RR = relatives Risiko; SMQ = Standardized MedDRA Query; SOC = MedDRA System Organ Class; TSS = Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score); UE = unerwünschte Ereignisse; UESI = unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse; VAS = visuelle Analogskala</p>		

Mortalität

Die Mortalität wird anhand der im Rahmen der Studie aufgetretenen Todesfälle dargestellt, erfasst im Rahmen der unerwünschten Ereignisse (UE). In der Studie JAKARTA2 verstarben bei einer medianen Beobachtungsdauer von 6,0 Monaten 4,1 % der Patienten. Dies stellt in dieser herausfordernden Therapiesituationen einen guten Wert dar. 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).

Morbidität

Milz- und Symptomansprechen

Die Vergrößerung der Milz ist ein zentrales Symptom der Myelofibrose, das die Patienten auf vielfältige Weise beeinträchtigt, zum Beispiel durch abdominale Beschwerden, vorzeitiges Sättigungs- und Völlegefühl und Gewichtsverlust (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Weitere relevante Symptome der Myelofibrose sind insbesondere Fatigue, konstitutionelle Symptome, Knochenschmerzen, Anämie, thromboembolische Komplikationen, Mikrozirkulationsstörungen und Blutungsereignisse (Griesshammer et al. 2018; Harrison et al. 2017a; Mesa et al. 2006). Zudem gibt es Hinweise auf eine mögliche Korrelation zwischen der Reduktion der Milzgröße und einer Verlängerung des Gesamtüberlebens (Verstovsek et al. 2012a). Eine Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome ist von sehr großer direkter Relevanz für MF-Patienten (Gemeinsamer Bundesausschuss 2019).

Mit Fedratinib erreichten in der Studie JAKARTA2 20,6 % der Patienten zum Ende von Zyklus 6 (nach 24 Wochen) ein Milzansprechen, definiert als Verringerung des Milzvolumens um ≥ 35 % gegenüber Baseline (bestimmt mittels MRT/CT). Über zwei Drittel der Patienten wurden dabei jedoch als Non-Responder gewertet, weil entweder kein Wert zum Ende von Zyklus 6 vorlag oder vor dem Ende von Zyklus 6 eine Dosistitration > 400 mg erfolgt war. Wenn für Patienten mit Dosistitration der Wert zum Ende von Zyklus 3 für die Auswertung herangezogen wird (LOCF), ergibt sich eine Milzansprechrate von 32,0 % (Sensitivitätsanalyse). Im Mittel verringerte sich das Milzvolumen unter Fedratinib bis zum Ende von Zyklus 3 um 31,0 % und bis zum Ende von Zyklus 6 um 29,8 % gegenüber Baseline. Bei fast allen Patienten führte die Fedratinib-Behandlung dazu, dass die vergrößerte Milz bereits zum Ende von Zyklus 3 und ebenso auch zum Ende von Zyklus 6 kleiner war als zu Studienbeginn, wie die Waterfall-Plots zeigen (Abbildung 4-30 und Abbildung 4-31). Auch bei Bestimmung der Milzgröße mittels Palpation bestätigt das Milzansprechen: Mit Fedratinib war zum Ende von Zyklus 6 die Milzgröße bei 23,7 % der Patienten um mindestens die Hälfte reduziert. Fedratinib bietet somit den MF-Patienten nach einer Behandlung mit Ruxolitinib die Chance, die Splenomegalie um ein klinisch signifikantes Maß zu reduzieren.

Das mit Fedratinib erzielte Milzansprechen stellt einen bedeutsamen klinischen Effekt dar. In dieser Therapiesituation – nach einer Behandlung mit Ruxolitinib mit fehlendem oder unzureichendem Ansprechen, Verlust des Ansprechens oder Intoleranz – stehen ansonsten nur Therapieoptionen zur Verfügung, die als BSC zu verstehen sind und mit denen ein solcher Therapieerfolg nur in Einzelfällen möglich ist. Dies zeigen zum Beispiel die Ergebnisse im Kontrollarm der Studie SIMPLIFY-2, einer RCT in MF-Patienten mit Splenomegalie oder Symptomen, die bereits mit Ruxolitinib behandelt wurden. Der Kontrollarm von SIMPLIFY-2 (Bezeichnung in der Studie: „Best Available Therapy“) umfasste im Wesentlichen Therapieoptionen, die in dieser Behandlungssituation als BSC zu verstehen sind (Ruxolitinib, Hydroxyurea, Anagrelid, Kortikosteroide, hämatopoetische Wachstumsfaktoren, immunmodulatorische Wirkstoffe, Androgen, Interferon oder keine Behandlung der Myelofibrose). Ein Milzansprechen (Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ zu Woche 24 gegenüber Baseline) erreichten im Kontrollarm von SIMPLIFY-2 drei von 52 Patienten (5,8 %). Diese drei Patienten mit Milzansprechen hatten alle eine Ruxolitinib-haltige Therapie erhalten (Ruxolitinib, Ruxolitinib + Kortikosteroide, Ruxolitinib + Kortikosteroide + Hydroxyurea). Dies unterstreicht den Stellenwert von Ruxolitinib in dieser Therapiesituation. In der Praxis wird nach Verlust des Ansprechens auf Ruxolitinib in Ermangelung anderer zugelassener Therapiemöglichkeiten eine Re-Challenge mit Ruxolitinib in Betracht gezogen, die eine Chance auf ein erneutes Ansprechen bietet und eine zeitweilige Verbesserung der Symptome ermöglichen kann (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) und das Gesamtüberleben verlängern könnte (Harrison et al. 2020a; Palandri et al. 2020b).

Die spürbare Abnahme der beeinträchtigenden Krankheitssymptome wurde in JAKARTA2 mit dem modifizierten MFSAF erfasst, einem in der Indikation gebräuchlichen, validierten Instrument, welches die Symptome Nachtschweiß, Juckreiz, abdominale Beschwerden, Völlegefühl, Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite und Muskel-/Knochenschmerzen erfasst. Der Gesamtsymptomscore (TSS) setzt sich aus den Werten für die Einzelsymptome zusammen. Ein Ansprechen im TSS (Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline) wurde mit Fedratinib im Median innerhalb von 23,7 Wochen (95%-KI: [8,4; n.b.]) erreicht. Im Mittel zeigte sich zu jedem Zeitpunkt nach Baseline eine statistisch signifikante Verbesserung gegenüber Baseline, sowohl im TSS als auch in jedem der sechs Einzelsymptome, die in den TSS eingehen. Beim Symptom Nachtschweiß zeigte sich eine klinisch relevante Verbesserung im Median bereits nach 4,3 Wochen, bei Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite nach 7,7 Wochen. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Patienten bei Behandlung mit Fedratinib eine Verbesserung der Symptomlast gegenüber Baseline und somit eine klinisch bedeutsame Verbesserung ihres Gesundheitszustandes erreichen können. Dieser Vorteil ist gerade in dieser schwierigen Therapiesituation der bereits mit Ruxolitinib behandelten Myelofibrose als relevant einzustufen. Mit Therapieoptionen, die als BSC zu verstehen sind, lässt sich nur in Einzelfällen ein klinisch relevantes Symptomanprechen erreichen. Im Kontrollarm der Studie SIMPLIFY-2 zeigte sich bei drei von 51 auswertbaren Patienten (5,9 %) zu Woche 24 ein Symptomanprechen, das jedoch mit einem anderen Instrument (MPN-SAF) erhoben wurde (Harrison et al. 2018).

Zusammengenommen zeigen die Ergebnisse der Studie JAKARTA2 im Endpunkt Milz- und Symptomansprechen, dass Fedratinib den MF-Patienten, die bereits mit Ruxolitinib behandelt wurden, eine erneute Chance auf eine Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer spürbaren Abnahme der krankheitsbedingten Symptomlast bietet. Insbesondere auch aufgrund der Schwere der Erkrankung und des Mangels an Behandlungsalternativen in dieser Therapiesituation ist dieses Milz- und Symptomansprechen als klinisch sehr bedeutsam anzusehen. Mit Therapieoptionen, die als BSC zu verstehen sind, kann nur in Einzelfällen ein Milz- und Symptomansprechen in diesem Ausmaß erreicht werden. Das Milz- und Symptomansprechen mit Fedratinib liegt um ein Vielfaches über den Werten, die mit BSC erzielt werden können.

Fedratinib ermöglicht somit eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens im zentralen Morbiditätsendpunkt Milz- und Symptomansprechen. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Zulassungsstudie JAKARTA2 ist die Quantifizierung des Zusatznutzens derzeit nicht möglich, der Zusatznutzen ist jedoch auf Basis der bisher nicht erreichten deutlichen Effekte als mindestens beträchtlich einzustufen.

Gesundheitszustand

Die Veränderung des Gesundheitszustandes wurde in der Studie JAKARTA2 anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 bestimmt. In der Mehrzahl der Symptomskalen zeigte sich im Mittel eine Verbesserung gegenüber Baseline über die Zeit. Eine Verbesserung um die MCID von ≥ 10 Punkten wurde mit Fedratinib in der Symptomskala Erschöpfung im Median innerhalb von 4,4 Wochen erreicht, in der Symptomskala Appetitverlust innerhalb von 5,4 Wochen und in den Symptomskalen Schmerz und Schlaflosigkeit jeweils innerhalb von 8,1 Wochen. Dies zeigt auf, dass Fedratinib den Patienten eine zügige Linderung von belastenden Symptomen der Myelofibrose wie Erschöpfung (Fatigue) und Schmerz ermöglicht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie JAKARTA2 anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 bestimmt. In allen Funktionsskalen zeigte sich im Mittel eine Verbesserung gegenüber Baseline über die Zeit. Eine Verbesserung um die MCID von ≥ 10 Punkten wurde mit Fedratinib in den Funktionsskalen Globaler Gesundheitsstatus und Rollenfunktion im Median innerhalb von 8,1 Wochen erreicht, in der Funktionsskala Körperliche Funktion innerhalb von 12,0 Wochen und in der Funktionsskala Emotionale Funktion innerhalb von 12,6 Wochen. Dies zeigt auf, dass Fedratinib den Patienten eine Verbesserung bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermöglicht. Dies hat einen hohen Stellenwert und große klinische Relevanz, gerade in dieser Therapiesituation, in der als Therapiealternativen lediglich BSC zur Verfügung steht und die mediane Überlebenszeit nur 6 bis 16 Monate beträgt (Kuykendall et al. 2017; Kuykendall et al. 2018; Mascarenhas et al. 2020; Newberry et al. 2017; Palandri et al. 2020a; Schain et al. 2019).

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) und unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)

In der Studie JAKARTA2 trat mit Fedratinib bei fast allen Patienten (97,9 %) mindestens ein UE jeglichen Schweregrades auf, am häufigsten Diarrhoe (55,7 %). Jedoch stellte sich der Anteil der schweren gastrointestinalen UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) mit 10,3 % als moderat dar. Um das Risiko der gastrointestinalen UE Übelkeit und Erbrechen zu verringern, wird in der Fachinformation eine prophylaktische Antiemese empfohlen, die bereits in aktuellen klinischen Studien zu Fedratinib angewendet wird und zusammen mit weiteren Maßnahmen wie Antidiarrhoika auf eine Reduktion der gastrointestinalen UE hindeutet (Celgene Europe B.V. 2021; Gupta et al. 2020b). Gastrointestinale UE sind somit gut handhabbar.

Die in der Studie JAKARTA2 mit Fedratinib aufgetretenen UE waren zum großen Teil mild bis moderat. Schwere UE (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) traten bei 60,8 % der Patienten auf und waren am häufigsten hämatologischer Natur (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT Anämie). Schwerwiegende UE ereigneten sich bei 26,8 % der Patienten, am häufigsten in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen. 13,4 % der Patienten brachen die Behandlung aufgrund eines UE ab.

Das UESI Potentielle Wernicke-Enzephalopathie beschreibt alle Verdachtsfälle mit Zeichen oder Symptomen, die auf Wernicke-Enzephalopathie hindeuten können, eine neurologische 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). Das UESI Potentielle Wernicke-Enzephalopathie trat mit Fedratinib in der Studie JAKARTA2 bei 13 Patienten (13,4 %) auf, war aber nur in einem Fall von Grad ≥ 3 und in keinem der Fälle schwerwiegend. In der Studie JAKARTA2 wurde bei keinem Patienten eine Wernicke-Enzephalopathie klinisch bestätigt (Celgene Corp. 2018a). Um das Risiko einer Wernicke-Enzephalopathie zu minimieren, wird in der Fachinformation von Fedratinib eine Überwachung des Thiamin-Spiegels und ggf. eine Thiamin-Supplementierung empfohlen (Celgene Europe B.V. 2021).

Zusammengenommen ist das Sicherheitsprofil von Fedratinib vor dem Hintergrund der schweren Erkrankung als erwartbar und akzeptabel einzustufen. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden keine schwerwiegenden Sicherheitsbedenken identifiziert (European Medicines Agency 2020). Fedratinib ist die einzige hochwirksame Therapieoption in dieser Behandlungssituation.

Gesamtschau

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. 2020a; Harrison et al. 2020a; Palandri et al. 2020a). In dieser

Situation standen bisher nur Therapieoptionen zur Verfügung, die als BSC zu verstehen sind. In Ermangelung anderer zugelassener Therapiemöglichkeiten wird in der Praxis nach Verlust des Ansprechens auf Ruxolitinib eine erneute Behandlung („Re-Challenge“) mit Ruxolitinib in Betracht gezogen, die eine Chance auf ein erneutes Ansprechen bietet, eine zeitweilige Verbesserung der Symptome ermöglichen kann (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) und das Gesamtüberleben verlängern könnte (Harrison et al. 2020a; Palandri et al. 2020b). 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).

In der Zulassungsstudie JAKARTA2 zeigten sich mit Fedratinib folgende Effekte:

- Eine **Mortalitätsrate** von **unter 5 %** bei einer medianen Beobachtungsdauer von 6,0 Monaten, trotz der geringen Lebenserwartung in dieser Therapiesituation.
- Ein in der aufgezeigten Therapiesituation klinisch bedeutsames **Milz- und Symptomansprechen**, gekennzeichnet insbesondere durch eine Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline (Milzansprechrage, bestimmt mittels MRT/CT) bei 20,6 % der Patienten (konservativer Ansatz: Imputation NRI; mit LOCF: 32,0 %) und eine mediane Zeit bis zur Reduktion um $\geq 50\%$ im TSS (Symptomansprechen, bestimmt mit dem modifizierten MFSAF) von 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.

Mit Therapieoptionen, die als BSC zu verstehen sind, ist ein Milz- und Symptomansprechen in diesem Ausmaß nur in Einzelfällen möglich. Dies zeigt zum Beispiel die Milz- und Symptomansprechrage von jeweils etwa 5 % im Kontrollarm der RCT SIMPLIFY-2 (Bezeichnung des Kontrollarms in der Studie: „Best Available Therapy“: Ruxolitinib, Hydroxyurea, Anagrelid, Kortikosteroide, hämatopoetische Wachstumsfaktoren, immunmodulatorische Wirkstoffe, Androgen, Interferon oder keine Behandlung der Myelofibrose; Harrison et al. 2018).

- Eine **Verbesserung des Gesundheitszustandes gegenüber Baseline** in den meisten Symptomskalen des Fragebogens European Organization 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.

- Eine **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.
- **Unerwünschte Ereignisse**, die als **erwartbar** einzustufen sind. 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 %). Um das Risiko der gastrointestinalen UE Übelkeit und Erbrechen zu verringern, wird in der Fachinformation eine prophylaktische Antiemese empfohlen, die bereits in aktuellen klinischen Studien zu Fedratinib angewendet wird und zusammen mit weiteren Maßnahmen wie Antidiarrhoika auf eine Reduktion der gastrointestinalen UE hindeutet (Celgene Europe B.V. 2021; Gupta et al. 2020b). Eine Wernicke-Enzephalopathie wurde bei keinem der fachinformationskonform mit Fedratinib behandelten Patienten klinisch bestätigt. Um das Risiko einer Wernicke-Enzephalopathie zu minimieren, wird in der Fachinformation eine Überwachung des Thiamin-Spiegels und ggf. eine Thiamin-Supplementierung empfohlen (Celgene Europe B.V. 2021). Insgesamt kann das Sicherheitsprofil in der Zielpopulation mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten als akzeptabel angesehen werden; im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden keine schwerwiegenden Sicherheitsbedenken identifiziert (European Medicines Agency 2020).

Schlussfolgerungen zum medizinischen und therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen – Teilpopulation 2 (MF-Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden)

Für Fedratinib als Orphan Drug gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt.

Die einarmige Zulassungsstudie JAKARTA2 ist die bestverfügbare Evidenz für Fedratinib in der Teilpopulation 2. Es wird die Aussagesicherheit eines Anhaltspunkts beansprucht.

Fedratinib ist das erste zugelassene Arzneimittel, das zuvor mit Ruxolitinib behandelten MF-Patienten eine Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens und eine spürbare Abnahme der krankheitsbedingten Symptomlast ermöglicht und dies im Rahmen einer prospektiven klinischen Studie zeigen konnte. In dieser Therapiesituation – nach einer Behandlung mit Ruxolitinib mit fehlendem oder unzureichendem Ansprechen, Verlust des Ansprechens oder Intoleranz – stehen ansonsten gemäß der nationalen Leitlinie nur Therapieoptionen zur Verfügung, die als BSC zu verstehen sind. Die mit Fedratinib in der Zulassungsstudie JAKARTA2 erzielten Milz- und Symptomansprechraten wurden bisher in dieser Therapiesituation nicht erreicht und zeigen einen klinisch bedeutsamen Therapieeffekt auf. Die Ergebnisse in den Nutzendimensionen Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind vor dem Hintergrund der medianen Lebenserwartung von lediglich 6 bis 16 Monaten (Kuykendall et al. 2017;

Kuykendall et al. 2018; Mascarenhas et al. 2020; Newberry et al. 2017; Palandri et al. 2020a; Schain et al. 2019) ebenfalls als therapeutisch relevant zu erachten. Das Sicherheitsprofil von Fedratinib ist als erwartbar einzustufen und bedeutet keine maßgebliche Einschränkung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Fedratinib.

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-Re-Challenge“). 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 AM-NutzenV als mindestens beträchtlich einzustufen. Daher wird ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, mindestens beträchtlichen Zusatznutzen** beansprucht.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-98: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind (Teilpopulation 1)	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Erwachsene Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die mit Ruxolitinib behandelt wurden (Teilpopulation 2)	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, mindestens jedoch beträchtlichen Zusatznutzen
ET: Essentielle Thrombozythämie; JAK: Janus-assoziierte Kinase; MF: Myelofibrose; PMF: Primäre Myelofibrose; PV: Polycythaemia Vera	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Es werden keine adjustierten indirekten Vergleiche durchgeführt und dargestellt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Teilpopulation 1: Mit der Zulassungsstudie JAKARTA liegt eine RCT zu Fedratinib vor. Daher werden keine Studien mit geringerer Evidenzstufe herangezogen. Die Ergebnisse der Studie JAKARTA werden in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt.

Teilpopulation 2: Die bestverfügbare Evidenz zu Fedratinib in Teilpopulation 2 ist die einarmige Zulassungsstudie JAKARTA2. Die Ergebnisse werden in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend. Es liegen valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005³⁹, Molenberghs 2010⁴⁰). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006⁴¹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006⁴²) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend. Alle dargestellten Endpunkte sind unmittelbar patientenrelevant.

³⁹ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

⁴⁰ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

⁴¹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

⁴² Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC, et al. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 85, 365-376.
2. 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.
3. 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.
4. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (2019). Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/> [Zugriffsdatum: 21.08.2020].
5. Celgene (2021a). Analysen für das Nutzendossier: JAKARTA2, Patientenberichtete Endpunkte (PRO).
6. Celgene (2021b). Analysen für das Nutzendossier: JAKARTA2, Wirksamkeit und Sicherheit.
7. Celgene (2021c). Analysen für das Nutzendossier: JAKARTA, Patientenberichtete Endpunkte (PRO).
8. Celgene (2021d). Analysen für das Nutzendossier: JAKARTA, Wirksamkeit und Sicherheit.
9. Celgene Corp. (2018a). Klinischer Studienbericht (CSR) JAKARTA2. Impact Biomedicines Inc, a Wholly Owned Subsidiary of Celgene Corporation: Fedratinib (SAR302503). ARD12181 (JAKARTA2). A Phase II, Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study of SAR302503 in Subjects Previously Treated with Ruxolitinib and with a Current Diagnosis of Intermediate or High-Risk Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocytopenia Myelofibrosis. CSR vom 14. Dezember 2018.
10. Celgene Corp. (2018b). Klinischer Studienbericht (CSR) JAKARTA. Impact Biomedicines Inc, a Wholly Owned Subsidiary of Celgene Corporation: Fedratinib (SAR302503). EFC12143 (JAKARTA), A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Arm Study of SAR302503 in Patients with Intermediate-2 or High-Risk Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocytopenia Myelofibrosis with Splenomegaly. CSR vom 13. Dezember 2018.

11. Celgene Europe B.V. (2021). Fachinformation / Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Inrebic 100 mg Hartkapseln. Stand der Information: Februar 2021.
12. 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.
13. clinicaltrials.gov (2011). Phase III Study of SAR302503 in Intermediate-2 and High Risk Patients With Myelofibrosis (JAKARTA). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01437787> [Zugriffsdatum: 29.01.2021].
14. clinicaltrials.gov (2012). Phase II, Open Label, Single Arm Study of SAR302503 In Myelofibrosis Patients Previously Treated With Ruxolitinib (JAKARTA2). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01523171> [Zugriffsdatum: 29.01.2021].
15. clinicaltrials.gov (2018). A Safety Trial of Fedratinib in Subjects With DIPSS, Intermediate or High-Risk Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis and Previously Treated With Ruxolitinib With Concomitant Luspatercept for Subjects With Anemia. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755518> [Zugriffsdatum: 29.01.2021].
16. clinicaltrials.gov (2019). An Efficacy and Safety Study of Fedratinib Compared to Best Available Therapy in Subjects With DIPSS-intermediate or High-risk Primary Myelofibrosis, Post-polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis and Previously Treated With Ruxolitinib (FREEDOM2). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03952039> [Zugriffsdatum: 29.01.2021].
17. Des Jarlais DC, Lyles C und Crepaz N (2004). Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *American journal of public health* 94, 361-366.
18. EUCTR (2011). A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Arm Study of SAR302503 in Patients with Intermediate-2 or High-Risk Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis with Splenomegaly. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001897-25 [Zugriffsdatum: 29.01.2021].
19. EUCTR (2012). A Phase II, Multicenter, Open Label, Single Arm Study of SAR302503 in Subjects Previously Treated with Ruxolitinib and with a Current Diagnosis of Intermediate or High-Risk Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005226-21 [Zugriffsdatum: 29.01.2021].
20. EUCTR (2019). A Phase 3, multicenter, open-label, randomized study to evaluate the efficacy and safety of fedratinib compared to best available therapy in subjects with DIPSS - intermediate or high-risk primary myelofibrosis, post-polycythemia vera myelofibrosis, or post-essential thrombocythemia myelofibrosis and previously treated with ruxolitinib. Verfügbar

unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-003411-21/DE>
[Zugriffsdatum: 29.01.2021].

21. European Medicines Agency (2020). CHMP Assessment Report: Inrebic, international non-proprietary name: fedratinib. Procedure No. EMEA/H/C/005026/0000. 10 December 2020.

22. European Medicines Agency (2021). European Public Assessment Report Inrebic.

23. EuroQol Group (1990). EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 16, 199-208.

24. 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.

25. 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: 09.07.2020].

26. 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: 09.07.2020].

27. Gemeinsamer Bundesausschuss (2019). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Fedratinib: Beratungsanforderung 2019-B-148, 28. August 2019.

28. Gemeinsamer Bundesausschuss (2020a). Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards. Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2019-06-20_An12_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf [Zugriffsdatum: 21.08.2020].

29. Gemeinsamer Bundesausschuss (2020b). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert am 16. Juli 2020, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 15.12.2020 B2, in Kraft getreten am 16. Dezember 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2323/VerfO_2020-07-16_iK-2020-12-16.pdf [Zugriffsdatum: 13 Jan 2021].

30. 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.

31. 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: 15 Jan 2021].
32. Gupta V, Cerquozzi S, Foltz L, Hillis C, Devlin R, Elsayy M, Grewal K, Hamm C, McNamara C, Sirhan S, et al. (2020a). Patterns of Ruxolitinib Therapy Failure and Its Management in Myelofibrosis: Perspectives of the Canadian Myeloproliferative Neoplasm Group. *JCO oncology practice* 16, 351-359.
33. Gupta V, Yacoub A, Fazal S, Miller C, Verstovsek S, Mesa R, Harrison C, Barosi G, Kiladjian J-J, Mattison R, et al. (2020b). MPN-183: Preliminary Gastrointestinal Safety and Tolerability of Fedratinib from the Phase IIIb FREEDOM Trial in Patients with Intermediate- or High-Risk Myelofibrosis Previously Treated with Ruxolitinib. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 20, S331-S332.
34. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, McQuitty M, Hunter DS, Levy R, Knoops L, et al. (2012). JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 366, 787-798.
35. 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.
36. 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.
37. Harrison CN, Mesa RA, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Knoops L, Squier M, Sirulnik A, Mendelson E, Zhou X, et al. (2013). Health-related quality of life and symptoms in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib versus best available therapy. *Br J Haematol* 162, 229-239.
38. Harrison CN, Schaap N und Mesa RA (2020a). Management of myelofibrosis after ruxolitinib failure. *Ann Hematol* 99, 1177-1191.
39. 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.
40. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Tiu RV, Zachee P, Jourdan E, Winton E, Silver RT, Schouten HC, et al. (2017c). Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study. *The Lancet Haematology* 4, e317-e324.

41. Harrison CN, Vannucchi AM, Platzbecker U, Cervantes F, Gupta V, Lavie D, Passamonti F, Winton EF, Dong H, Kawashima J, et al. (2018). Momelotinib versus best available therapy in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (SIMPLIFY 2): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The lancet Haematology* 5, e73-e81.
42. IQWiG (2020). Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Verfügbar unter: <https://iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html> [Zugriffsdatum: 17.11.2020].
43. Koppikar P, Bhagwat N, Kilpivaara O, Manshouri 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.
44. 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.
45. 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.
46. Mascarenhas J, Hoffman R, Talpaz M, Gerds AT, Stein B, Gupta V, Szoke A, Drummond M, Pristupa A, Granston T, et al. (2018). Pacritinib vs Best Available Therapy, Including Ruxolitinib, in Patients With Myelofibrosis: a Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology* 4, 652-659.
47. Mascarenhas J, Mehra M, He J, Potluri R und Loeffgren C (2020). Patient characteristics and outcomes after ruxolitinib discontinuation in patients with myelofibrosis. *J Med Econ* 23, 721-727.
48. Mesa R, Miller CB, Thyne M, Mangan J, Goldberger S, Fazal S, Ma X, Wilson W, Paranagama DC, Dubinski DG, et al. (2016). Myeloproliferative neoplasms (MPNs) have a significant impact on patients' overall health and productivity: the MPN Landmark survey. *BMC Cancer* 16, 167.
49. Mesa RA, Kantarjian H, Tefferi A, Dueck A, Levy R, Vaddi K, Erickson-Viitanen S, Thomas DA, Cortes J, Borthakur G, et al. (2011). Evaluating the serial use of the Myelofibrosis Symptom Assessment Form for measuring symptomatic improvement: performance in 87 myelofibrosis patients on a JAK1 and JAK2 inhibitor (INCB018424) clinical trial. *Cancer* 117, 4869-4877.
50. Mesa RA, Nagorney DS, Schwager S, Allred J und Tefferi A (2006). 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* 107, 361-370.
51. Mesa RA, Niblack J, Wadleigh M, Verstovsek S, Camoriano J, Barnes S, Tan AD, Atherton PJ, Sloan JA, Tefferi A (2007). The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative

disorders (MPDs): an international Internet-based survey of 1179 MPD patients. *Cancer* 109, 68-76.

52. Mesa RA, Schwager S, Radia D, Cheville A, Hussein K, Niblack J, Pardanani AD, Steensma DP, Litzow MR, Rivera CE, et al. (2009). The Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF): an evidence-based brief inventory to measure quality of life and symptomatic response to treatment in myelofibrosis. *Leuk Res* 33, 1199-1203.

53. 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.

54. Mullally A, Hood J, Harrison C und Mesa R (2020). Fedratinib in myelofibrosis. *Blood Adv* 4, 1792-1800.

55. Newberry KJ, Patel K, Masarova L, Luthra R, Manshouri 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.

56. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B und Pater J (1998). Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 16, 139-144.

57. 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.

58. 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.

59. Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, Cervantes F, Mesa RA, Milligan D, Masszi T, Mishchenko E, Jourdan E, Vannucchi AM, et al. (2015). Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology* 1, 643-651.

60. Petruk C und Mathias J (2020). The Myeloproliferative Neoplasm Landscape: A Patient's Eye View. *Adv Ther* 37, 2050-2070.

61. Pickard AS, Neary MP und Cella D (2007). Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 5, 70.

62. Schain F, Vago E, Song C, He J, Liwing J, Lofgren C und Bjorkholm M (2019). Survival outcomes in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib: A population-based cohort study in Sweden and Norway. *Eur J Haematol* 103, 614-619.

63. Scherber R, Dueck AC, Johansson P, Barbui T, Barosi G, Vannucchi AM, Passamonti F, Andreasson B, Ferrarri ML, Rambaldi A, et al. (2011). The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF): international prospective validation and reliability trial in 402 patients. *Blood* 118, 401-408.

64. 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.
65. Schulz KF, Altman DG, Moher D und Group C (2010). CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 340, c332.
66. 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.
67. Tefferi A, Barosi G, Mesa RA, Cervantes F, Deeg HJ, Reilly JT, Verstovsek S, Dupriez B, Silver RT, Odenike O, et al. (2006). International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia, for the IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). *Blood* 108, 1497-1503.
68. Tefferi A, Lasho TL, Jimma T, Finke CM, Gangat N, Vaidya R, Begna KH, Al-Kali A, Ketterling RP, Hanson CA, et al. (2012). One thousand patients with primary myelofibrosis: the mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc* 87, 25-33.
69. Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, Franco V, van der Walt J und Orazi A (2005). European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica* 90, 1128–1132.
70. Vainchenker W, Leroy E, Gilles L, Marty C, Plo I und Constantinescu SN (2018). JAK inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasms and other disorders. *F1000Res* 7, 82.
71. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellstrom-Lindberg E, Tefferi A, et al. (2009). The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 114, 937-951.
72. Verstovsek S, Kantarjian HM, Estrov Z, Cortes JE, Thomas DA, Kadia T, Pierce S, Jabbour E, Borthakur G, Rumi E, et al. (2012a). Long-term outcomes of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib: survival advantage in comparison to matched historical controls. *Blood* 120, 1202-1209.
73. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, Catalano JV, Deininger M, Miller C, Silver RT, et al. (2012b). A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *New England Journal of Medicine* 366, 799-807.
74. WHO-ICTRP (2011a). Phase 3 Study of SAR302503 in Intermediate-2 and High risk patients with Myelofibrosis. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001897-25 [Zugriffsdatum: 29.01.2021].
75. WHO-ICTRP (2011b). A Phase II, Multicenter, Open Label, Single Arm Study of SAR302503 in Subjects Previously Treated with Ruxolitinib and with a Current Diagnosis of Intermediate-2 or High-Risk Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis. Verfügbar unter:

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-005226-21/GB> [Zugriffsdatum: 29.01.2021].

76. WHO-ICTRP (2018). A Safety Trial of Fedratinib in Subjects With DIPSS, Intermediate or High-Risk Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis and Previously Treated With Ruxolitinib With Concomitant Luspatercept for Subjects With Anemia. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03755518> [Zugriffsdatum: 29.01.2021].

77. WHO-ICTRP (2019). A study comparing current standard therapies with fedratinib for the treatment of myelofibrosis (either diagnosed alone or after polycythemia vera or essential thrombocytopenia) in subjects who have previously received ruxolitinib. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003411-21 [Zugriffsdatum: 29.01.2021].

78. Wong SSL, Wilczynski NL und Haynes RB (2006). Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association* : *JMLA* 94, 451-455.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ⁴³] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

⁴³ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen ergeben, wurden diese in der systematischen Literaturrecherche separat betrachtet. Die im folgenden dargestellte Suchstrategie für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gilt jedoch für beide Teilpopulationen gleichermaßen.

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	
Datum der Suche	Zuletzt am 28.01.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (2) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	Search fedratinib*	125
#2	Search (SAR302503 OR SAR-302503 OR "SAR 302503")	133
#3	Search (TG101348 OR TG-101348 OR "TG 101348")	150
#4	Search (L01XE57 OR 936091-26-8 OR 6L1XP550I6)	74
#5	Search inrebic*	4
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	155
#7	Search "Primary Myelofibrosis"[MeSH Terms]	6.439
#8	Search (myelofibrosis OR myelofibroses OR osteomyelofibrosis OR osteomyelofibroses OR "myeloid metaplasia" OR "myeloid metaplasias" OR "bone marrow fibrosis" OR "bone marrow fibroses" OR myelosclerosis OR myeloscleroses OR "primary mf" OR "post-et mf" OR post-et-mf OR pet-mf OR "pet mf" OR petmf OR "post-ev mf" OR post-pv-mf OR ppv-mf OR "ppv mf" OR ppvmf)	9.468
#9	Search (agnogenic AND metaplasia*)	373
#10	Search (agnogenic AND fibros*)	76
#11	Search ((nonleukem* OR nonleukaem* OR aleukem* OR aleukaem* OR agnogen*) AND (myelosis OR myeloses))	703
#12	Search ("myeloproliferative disorder" OR "myeloproliferative disorders" OR "myeloproliferative disease" OR "myeloproliferative diseases" OR "myeloproliferative cancer" OR "myeloproliferative cancers" OR "myeloproliferative neoplasm" OR "myeloproliferative neoplasms" OR "myeloproliferative carcinoma" OR "myeloproliferative carcinomas" OR "myeloproliferative malignancy" OR "myeloproliferative malignancies" OR "myeloproliferative malignant" OR "myeloproliferative tumor" OR "myeloproliferative tumors")	13.427

	OR "myeloproliferative tumour" OR "myeloproliferative tumours")	
#13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	20.103
#14	Search (randomized controlled trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract])	873.022
#15	#6 AND #13 AND #14	9

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	embase.com	
Datum der Suche	Zuletzt am 28.01.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (2) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	fedratinib*	659
#2	SAR302503 OR SAR-302503 OR 'SAR 302503'	184
#3	TG101348 OR TG-101348 OR 'TG 101348'	297
#4	L01XE57 OR 936091-26-8 OR 6L1XP550I6	422
#5	inrebic*	15
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	681
#7	'myelofibrosis'/exp	10.695
#8	myelofibros* OR osteomyelofibros* OR ((myeloid* OR agnogen*) NEAR/2 metaplas*) OR (('bone marrow' OR agnogen*) NEAR/2 fibros*) OR myelosclero* OR 'primary mf' OR 'post-et mf' OR post-et-mf OR pet-mf OR 'pet mf' OR petmf OR 'post-ev mf' OR post-pv-mf OR ppv-mf OR 'ppv mf' OR ppvmf	16.661
#9	'myeloid metaplasia'/exp	5.683
#10	(nonleukem* OR nonleukaem* OR aleukem* OR aleukaem* OR agnogen*) NEAR/2 myelos*	41
#11	myeloproliferative NEAR/2 (disorder* OR disease* OR cancer* OR neoplasm* OR carcinoma* OR malignan* OR tumor* OR tumour*)	23.487
#12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	33.584
#13	random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti	1.884.907
#14	#6 AND #12 AND #13	123

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced	
Datum der Suche	Zuletzt am 28.01.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	fedratinib (Word variations have been searched)	19
#2	SAR302503 OR SAR-302503 OR "SAR 302503"	19
#3	TG101348 OR TG-101348 OR "TG 101348"	5
#4	L01XE57 OR "936091-26-8" OR 6L1XP550I6	0
#5	inrebic (Word variations have been searched)	0
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	29
#7	MeSH descriptor: [Primary Myelofibrosis] explode all trees	110
#8	myelofibros* OR osteomyelofibros* OR ((myeloid* OR agnogen*) NEAR/2 metaplas*) OR (("bone marrow" OR agnogen*) NEAR/2 fibros*) OR myeloscleros* OR "primary mf" OR "post-et mf" OR post-et-mf OR pet-mf OR "pet mf" OR petmf OR "post-ev mf" OR post-pv-mf OR ppv-mf OR "ppv mf" OR ppvmf OR ((nonleukem* OR nonleukaem* OR aleukem* OR aleukaem* OR agnogen*) NEAR/2 myelos*) (Word variations have been searched)	482
#9	myeloproliferative NEAR/2 (disorder* OR disease* OR cancer* OR neoplasm* OR carcinoma* OR malignan* OR tumor* OR tumour*) (Word variations have been searched)	406
#10	#7 OR #8 OR #9	769
#11	#6 AND #10	27

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren UntersuchungenTeilpopulation 1

Nicht zutreffend.

Teilpopulation 2

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	
Datum der Suche	Zuletzt am 28.01.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	Search fedratinib*	125
#2	Search (SAR302503 OR SAR-302503 OR "SAR 302503")	133
#3	Search (TG101348 OR TG-101348 OR "TG 101348")	150
#4	Search (L01XE57 OR 936091-26-8 OR 6L1XP550I6)	74
#5	Search inrebic*	4
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	155
#7	Search "Primary Myelofibrosis"[MeSH Terms]	6.439
#8	Search (myelofibrosis OR myelofibroses OR osteomyelofibrosis OR osteomyelofibroses OR "myeloid metaplasia" OR "myeloid metaplasias" OR "bone marrow fibrosis" OR "bone marrow fibroses") OR myelosclerosis OR myeloscleroses OR "primary mf" OR "post-et mf" OR post-et-mf OR pet-mf OR "pet mf" OR petmf OR "post-ev mf" OR post-pv-mf OR ppv-mf OR "ppv mf" OR ppvmf)	9.468
#9	Search (agnogenic AND metaplasia*)	373
#10	Search (agnogenic AND fibros*)	76

#11	Search ((nonleukem* OR nonleukaem* OR aleukem* OR aleukaem* OR agnogen*) AND (myelosis OR myeloses))	703
#12	Search ("myeloproliferative disorder" OR "myeloproliferative disorders" OR "myeloproliferative disease" OR "myeloproliferative diseases" OR "myeloproliferative cancer" OR "myeloproliferative cancers" OR "myeloproliferative neoplasm" OR "myeloproliferative neoplasms" OR "myeloproliferative carcinoma" OR "myeloproliferative carcinomas" OR "myeloproliferative malignancy" OR "myeloproliferative malignancies" OR "myeloproliferative malignant" OR "myeloproliferative tumor" OR "myeloproliferative tumors" OR "myeloproliferative tumour" OR "myeloproliferative tumours")	13.427
#13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	20.103
#14	#6 AND #13	90

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	embase.com	
Datum der Suche	Zuletzt am 28.01.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	fedratinib*	659
#2	SAR302503 OR SAR-302503 OR 'SAR 302503'	184
#3	TG101348 OR TG-101348 OR 'TG 101348'	297
#4	L01XE57 OR 936091-26-8 OR 6L1XP550I6	422
#5	inrebic*	15
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	681
#7	'myelofibrosis'/exp	10.695
#8	myelofibros* OR osteomyelofibros* OR ((myeloid* OR agnogen*) NEAR/2 metaplas*) OR (('bone marrow' OR agnogen*) NEAR/2 fibros*) OR myelosclero* OR 'primary mf' OR 'post-et mf' OR post-et-mf OR pet-mf OR 'pet mf' OR petmf OR 'post-ev mf' OR post-pv-mf OR ppv-mf OR 'ppv mf' OR ppvmf	16.661
#9	'myeloid metaplasia'/exp	5.683
#10	(nonleukem* OR nonleukaem* OR aleukem* OR aleukaem* OR agnogen*) NEAR/2 myelos*	41
#11	myeloproliferative NEAR/2 (disorder* OR disease* OR cancer* OR neoplasm* OR carcinoma* OR malignan* OR tumor* OR tumour*)	23.487

#12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	33.584
#13	#6 AND #12	458

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced	
Datum der Suche	Zuletzt am 28.01.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	fedratinib (Word variations have been searched)	19
#2	SAR302503 OR SAR-302503 OR "SAR 302503"	19
#3	TG101348 OR TG-101348 OR "TG 101348"	5
#4	L01XE57 OR "936091-26-8" OR 6L1XP550I6	0
#5	inrebic (Word variations have been searched)	0
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	29
#7	MeSH descriptor: [Primary Myelofibrosis] explode all trees	110
#8	myelofibros* OR osteomyelofibros* OR ((myeloid* OR agnogen*) NEAR/2 metaplas*) OR (("bone marrow" OR agnogen*) NEAR/2 fibros*) OR myeloscleros* OR "primary mf" OR "post-et mf" OR post-et-mf OR pet-mf OR "pet mf" OR petmf OR "post-ev mf" OR post-pv-mf OR ppv-mf OR "ppv mf" OR ppvmf OR ((nonleukem* OR nonleukaem* OR aleukem* OR aleukaem* OR agnogen*) NEAR/2 myelos*) (Word variations have been searched)	482
#9	myeloproliferative NEAR/2 (disorder* OR disease* OR cancer* OR neoplasm* OR carcinoma* OR malignan* OR tumor* OR tumour*) (Word variations have been searched)	406
#10	#7 OR #8 OR #9	769
#11	#6 AND #10	27

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen ergeben, wurden diese in der systematischen Literaturrecherche insgesamt separat betrachtet. Die im folgenden dargestellte Suchstrategie für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gilt jedoch für beide Teilpopulationen gleichermaßen.

Studienregister	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	29.01.2021	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
#1	(fedratinib OR SAR302503 OR SAR-302503 OR "SAR 302503" OR TG101348 OR TG-101348 OR "TG 101348" OR L01XE57 OR 936091-26-8 OR 6L1XP550I6 OR inrebic) [OTHER TERMS]	24

Studienregister	EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	29.01.2021	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
#1	fedratinib OR SAR302503 OR SAR-302503 OR "SAR 302503" OR TG101348 OR TG-101348 OR "TG 101348" OR L01XE57 OR 936091-26-8 OR 6L1XP550I6 OR inrebic	6

Studienregister	WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)	
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/	
Datum der Suche	29.01.2021	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
#1	fedratinib OR SAR302503 OR SAR-302503 OR "SAR 302503" OR TG101348 OR TG-101348 OR "TG 101348" OR L01XE57 OR 936091-26-8 OR 6L1XP550I6 OR inrebic	23

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Teilpopulation 1

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Teilpopulation 1

Nicht zutreffend.

Teilpopulation 2

Studienregister	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	29.01.2021	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
#1	(fedratinib OR SAR302503 OR SAR-302503 OR "SAR 302503" OR TG101348 OR TG-101348 OR "TG 101348" OR L01XE57 OR 936091-26-8 OR 6L1XP550I6 OR inrebic) [OTHER TERMS]	24

Studienregister	EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	29.01.2021	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
#1	fedratinib OR SAR302503 OR SAR-302503 OR "SAR 302503" OR TG101348 OR TG-101348 OR "TG 101348" OR L01XE57 OR 936091-26-8 OR 6L1XP550I6 OR inrebic	6

Studienregister	WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)	
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/	
Datum der Suche	29.01.2021	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
#1	fedratinib OR SAR302503 OR SAR-302503 OR "SAR 302503" OR TG101348 OR TG-101348 OR "TG 101348" OR L01XE57 OR 936091-26-8 OR 6L1XP550I6 OR inrebic	23

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen ergeben, wurden diese in der systematischen Literaturrecherche separat betrachtet. Im Folgenden werden die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente für beide Teilpopulationen getrennt dargestellt.

Teilpopulation 1

#	Dokument	Ausschlussgrund
1	Bewersdorf JP, Jaszczur SM, Afifi S, Zhao JC und Zeidan AM (2019). Beyond ruxolitinib: Fedratinib and other emergent treatment options for myelofibrosis. Cancer management and research 11, 10777-10790.	A9
2	clinicaltrials.gov (2011). Phase 2 Study of SAR302503 in Patients With Myelofibrosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01420770 .	A5
3	clinicaltrials.gov (2011). Phase III Study of SAR302503 in Intermediate-2 and High Risk Patients With Myelofibrosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01437787 .	A9
4	clinicaltrials.gov (2012). Phase 2 Study in Japanese Patients With Intermediate-2 or High Risk Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis With Splenomegaly. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01692366 .	A5
5	EU-CTR (2011). Phase 3 Study of SAR302503 in Intermediate-2 and High risk patients with Myelofibrosis. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001897-25-SE .	A9
6	Mullally A, Hood J, Harrison C und Mesa R (2020). Fedratinib in myelofibrosis. Blood Advances 4, 1792-1800.	A9
7	Ragheb M, Harrison CN und McLornan DP (2020). Current and future role of fedratinib in the treatment of myelofibrosis. Future Oncology 16, 175-186.	A9

Teilpopulation 2

#	Dokument	Ausschlussgrund
1	Bewersdorf JP, Jaszczur SM, Afifi S, Zhao JC und Zeidan AM (2019). Beyond ruxolitinib: Fedratinib and other emergent treatment options for myelofibrosis. Cancer management and research 11, 10777-10790.	A9

2	clinicaltrials.gov (2011). Phase 2 Study of SAR302503 in Patients With Myelofibrosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01420770 .	A5
3	clinicaltrials.gov (2011). Phase III Study of SAR302503 in Intermediate-2 and High Risk Patients With Myelofibrosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01437787 .	A1
4	clinicaltrials.gov (2012). Phase 2 Study in Japanese Patients With Intermediate-2 or High Risk Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis With Splenomegaly. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01692366 .	A5
5	clinicaltrials.gov (2019). An Efficacy and Safety Study of Fedratinib Compared to Best Available Therapy in Subjects With DIPSS-intermediate or High-risk Primary Myelofibrosis, Post-polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis and Previously Treated With Ruxolitinib. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03952039 .	A6
6	EU-CTR (2011). Phase 3 Study of SAR302503 in Intermediate-2 and High risk patients with Myelofibrosis. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001897-25-SE .	A1
7	EU-CTR (2019). A study comparing current standard therapies with fedratinib for the treatment of myelofibrosis (either diagnosed alone or after polycythemia vera or essential thrombocytopenia) in subjects who have previously received ruxolitinib. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003411-21-PL .	A6
8	Mesa RA (2020). How and when to manage ruxolitinib failure in myelofibrosis. JCO Oncology Practice 16, 361-362.	A9
9	Mullally A, Hood J, Harrison C und Mesa R (2020). Fedratinib in myelofibrosis. Blood Advances 4, 1792-1800.	A9
10	Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, Cervantes F, Mesa RA, Milligan D, Masszi T, Mishchenko E, Jourdan E, Vannucchi AM, et al. (2015). Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA oncology 1, 643-651.	A1
11	Ragheb M, Harrison CN und McLornan DP (2020). Current and future role of fedratinib in the treatment of myelofibrosis. Future Oncology 16, 175-186.	A9

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Teilpopulation 1

Nicht zutreffend.

Teilpopulation 2

#	Dokument	Ausschlussgrund
1	Beauverd Y, Alimam S, McLornan DP, Radia DH und Harrison CN (2016). Disease characteristics and outcomes in younger adults with primary and secondary myelofibrosis. <i>British journal of haematology</i> 175, 37-42.	A2
2	Bewersdorf JP, Jaszczur SM, Afifi S, Zhao JC und Zeidan AM (2019). Beyond ruxolitinib: Fedratinib and other emergent treatment options for myelofibrosis. <i>Cancer management and research</i> 11, 10777-10790.	A9
3	Bose P und Swaminathan M (2018). Janus kinase inhibition and symptom control in myeloproliferative neoplasms. <i>Current Medical Research and Opinion</i> 34, 935-937.	A9
4	Bose P und Verstovsek S (2020). Management of myelofibrosis after ruxolitinib failure. <i>Leukemia and Lymphoma</i> 61, 1797-1809.	A9
5	Brkic S und Meyer SC (2021). Challenges and Perspectives for Therapeutic Targeting of Myeloproliferative Neoplasms. <i>HemaSphere</i> 5, e516.	A9
6	clinicaltrials.gov (2011). Phase 2 Study of SAR302503 in Patients With Myelofibrosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01420770 .	A1
7	clinicaltrials.gov (2011). Phase III Study of SAR302503 in Intermediate-2 and High Risk Patients With Myelofibrosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01437787 .	A1
8	clinicaltrials.gov (2012). Phase 2 Study in Japanese Patients With Intermediate-2 or High Risk Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis With Splenomegaly. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01692366 .	A1
9	clinicaltrials.gov (2019). An Efficacy and Safety Study of Fedratinib Compared to Best Available Therapy in Subjects With DIPSS-intermediate or High-risk Primary Myelofibrosis, Post-polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis and Previously Treated With Ruxolitinib. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03952039 .	A6
10	Coltro G und Vannucchi AM (2020). The safety of JAK kinase inhibitors for the treatment of myelofibrosis. <i>Expert opinion on drug safety</i> .	A9
11	Curto-García N, Harrison CN, McLornan DP und Radia DH (2017). Thiamine deficiency appears uncommon in patients with Myeloproliferative Neoplasms. <i>British journal of haematology</i> 178, 338-340.	A2
12	EU_CTR (2011). Phase 3 Study of SAR302503 in Intermediate-2 and High risk patients with Myelofibrosis. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001897-25-SE .	A1
13	EU-CTR (2019). A study comparing current standard therapies with fedratinib for the treatment of myelofibrosis (either diagnosed alone or after polycythemia vera or essential thrombocytopenia) in subjects who have previously received ruxolitinib. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003411-21-PL .	A6
14	Gangat N, Phelps A, Lasho TL, Finke CM, Vallapureddy R, Hanson CA, Ketterling RP, Patnaik MM, Pardanani A, Tefferi A (2019). A prospective evaluation of vitamin B1 (thiamine) level in myeloproliferative neoplasms: clinical correlations and impact of JAK2 inhibitor therapy. <i>Blood cancer journal</i> 9.	A2
15	Grunwald MR und Spivak JL (2016). Ruxolitinib enhances platelet production in patients with thrombocytopenic myelofibrosis. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 34, e38-e40.	A1

16	Gupta V, Cerquozzi S, Foltz L, Hillis C, Devlin R, Elsayw 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. <i>JCO oncology practice</i> 16, 351-359.	A9
17	Gupta V, Yacoub A, Fazal S, Miller C, Verstovsek S, Mesa R, Harrison C, Barosi G, Kiladjan JJ, Mattison R, et al. (2020). MPN-183: Preliminary Gastrointestinal Safety and Tolerability of Fedratinib from the Phase IIIb FREEDOM Trial in Patients with Intermediate- or High-Risk Myelofibrosis Previously Treated with Ruxolitinib. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> 20, S331-S332.	A9
18	Harrison CN, Schaap N und Mesa RA (2020). Management of myelofibrosis after ruxolitinib failure. <i>Annals of hematology</i> 99, 1177-1191.	A9
19	Jamieson C, Hasserjian R, Gotlib J, Cortes J, Stone R, Talpaz M, Thiele J, Rodig S und Pozdnyakova O (2015). Effect of treatment with a JAK2-selective inhibitor, fedratinib, on bone marrow fibrosis in patients with myelofibrosis. <i>Journal of translational medicine</i> 13.	A1
20	Keohane C, McLornan DP, Sanchez K, Connor C, Radia D und Harrison CN (2015). The effects of JAK inhibitor therapy upon novel markers of thrombosis in myeloproliferative neoplasms. <i>Haematologica</i> 100, e348-e350.	A1
21	Ma VT, Boonstra PS, Menghrajani K, Perkins C, Gowin KL, Mesa RA, Gotlib JR und Talpaz M (2018). Treatment With JAK Inhibitors in Myelofibrosis Patients Nullifies the Prognostic Impact of Unfavorable Cytogenetics. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> 18, e201-e210.	A1
22	McLornan DP und Harrison CN (2020). Guidance on changing therapy choice in myelofibrosis. <i>Blood advances</i> 4, 607-610.	A9
23	Menghrajani K, Boonstra PS, Mercer JA, Perkins C, Gowin KL, Weber AA, Mesa R, Gotlib JR, Wang L, Singer JW, et al. (2019). Predictive models for splenic response to JAK-inhibitor therapy in patients with myelofibrosis. <i>Leukemia and Lymphoma</i> 60, 1036-1042.	A1
24	Mesa RA (2020). How and when to manage ruxolitinib failure in myelofibrosis. <i>JCO oncology practice</i> 16, 361-362.	A9
25	Mora B, Rumi E, Guglielmelli P, Barraco D, Maffioli M, Rambaldi A, Caramella M, Komrokji R, Gotlib J, Kiladjan JJ, et al. (2019). Second primary malignancies in postpolycythemia vera and postessential thrombocythemia myelofibrosis: A study on 2233 patients. <i>Cancer Medicine</i> 8, 4089-4092.	A1
26	Mullally A, Hood J, Harrison C und Mesa R (2020). Erratum: Fedratinib in myelofibrosis (<i>Blood Advances</i> (2020) 4:8 (1792-1800) DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000954). <i>Blood advances</i> 32, 3315.	A9
27	Mullally A, Hood J, Harrison C und Mesa R (2020). Fedratinib in myelofibrosis. <i>Blood advances</i> 4, 1792-1800.	A9
28	Palmer J und Mesa R (2020). The role of fedratinib for the treatment of patients with primary or secondary myelofibrosis. <i>Therapeutic advances in hematology</i> 11.	A9
29	Pardanani A, Gotlib JR, Jamieson C, Cortes JE, Talpaz M, Stone RM, Silverman MH, Gilliland DG, Shorr J, Tefferi A (2011). Safety and efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 29, 789-796.	A2
30	Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, Cervantes F, Mesa RA, Milligan D, Masszi T, Mishchenko E, Jourdan E, Vannucchi AM, et al. (2015). Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis: a Randomized Clinical Trial. <i>JAMA oncology</i> 1, 643-651.	A1

31	Pardanani A, Tefferi A, Jamieson C, Gabrail NY, Lebedinsky C, Gao G, Liu F, Xu C, Cao H, Talpaz M (2015). A phase 2 randomized dose-ranging study of the JAK2-selective inhibitor fedratinib (SAR302503) in patients with myelofibrosis. <i>Blood cancer journal</i> 5, e335.	A1
32	Patel AA und Odenike O (2020). The Next Generation of JAK Inhibitors: an Update on Fedratinib, Momelotonib, and Pacritinib. <i>Current hematologic malignancy reports</i> 15, 409-418.	A9
33	Petrak C und Mathias J (2020). The Myeloproliferative Neoplasm Landscape: A Patient's Eye View. <i>Advances in Therapy</i> 37, 2050-2070.	A1
34	Porpaczy E, Tripolt S, Hoelbl-Kovacic A, Gisslinger B, Bago-Horvath Z, Casanova-Hevia E, Clappier E, Decker T, Fajmann S, Fux DA, et al. (2018). Aggressive B-cell lymphomas in patients with myelofibrosis receiving JAK1/2 inhibitor therapy. <i>Blood</i> 132, 694-706.	A1
35	Ragheb M, Harrison CN und McLornan DP (2020). Current and future role of fedratinib in the treatment of myelofibrosis. <i>Future Oncology</i> 16, 175-186.	A9
36	Scherber RM und Mesa RA (2018). Managing myelofibrosis (MF) that "blasts" through: Advancements in the treatment of relapsed/refractory and blast-phase MF. <i>Hematology (United States)</i> 2018, 118-126.	A9
37	Scherber RM und Mesa RA (2020). Management of challenging myelofibrosis after JAK inhibitor failure and/or progression. <i>Blood reviews</i> 42.	A9
38	Schiffer M, Kowalski A, Zhao J, Bewersdorf JP, Lewis RS und Zeidan AM (2020). Fedratinib hydrochloride to treat intermediate-2 or high-risk primary or secondary myelofibrosis. <i>Drugs of Today</i> 56, 755-768.	A9
39	Talpaz M und Kiladjan JJ (2021). Fedratinib, a newly approved treatment for patients with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis. <i>Leukemia</i> 35, 1-17.	A9

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen ergeben, wurden diese in der systematischen Literaturrecherche separat betrachtet. Im Folgenden werden die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente für beide Teilpopulationen getrennt dargestellt.

Teilpopulation 1

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1	NCT00631462	A Dose-escalation Study of the Safety and Tolerability of Orally Administered TG101348 in Patients With Myelofibrosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00631462	A5
2	NCT00724334	A Long-Term Study of the Effects of Orally Administered SAR302503 in Patients With Myelofibrosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00724334	A5
3	NCT01420770	Phase 2 Study of SAR302503 in Patients With Myelofibrosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01420770	A5
4	NCT01420783	Study With SAR302503 in Patients With Polycythemia Vera or Essential Thrombocythemia https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01420783	A1
5	NCT01523171	Phase II, Open Label, Single Arm Study of SAR302503 In Myelofibrosis Patients Previously Treated With Ruxolitinib https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01523171	A1
6	NCT01585623	Drug Interaction Study of SAR302503 in Patients With Solid Tumor https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01585623	A1
7	NCT01692366	Phase 2 Study in Japanese Patients With Intermediate-2 or High Risk Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis With Splenomegaly	A5

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01692366	
8	NCT01762462	Open Label Pharmacokinetic Study of SAR302503 in Subjects With Hepatic Impairment https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01762462	A1
9	NCT01763190	Open Label Pharmacokinetic Study of SAR302503 in Subjects With Renal Impairment https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01763190	A1
10	NCT01836705	Effect of SAR302503 on ECG Activity in Patients With Solid Tumors https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01836705	A1
11	NCT02596347	The Role of JAK2 in Alveolar Macrophages (AM's) in Chronic Beryllium Disease (CBD) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02596347	A1
12	NCT03723148	Individual Patient Compassionate Use of Fedratinib https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03723148	A5
13	NCT03755518	A Safety Trial of Fedratinib in Subjects With DIPSS, Intermediate or High-Risk Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis and Previously Treated With Ruxolitinib With Concomitant Luspatercept for Subjects With Anemia https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755518	A1
14	NCT03952039	An Efficacy and Safety Study of Fedratinib Compared to Best Available Therapy in Subjects With DIPSS-intermediate or High-risk Primary Myelofibrosis, Post-polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis and Previously Treated With Ruxolitinib https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03952039	A1
15	NCT03983161	A Pharmacokinetics and Tolerability Study of Fedratinib in Subjects With Moderate and Severe Hepatic Impairment https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03983161	A1
16	NCT03983239	Effect of Rifampin and Efavirenz on the Pharmacokinetics of Fedratinib in Healthy Adult Subjects https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03983239	A1
17	NCT04231435	Influence of Fedratinib on the Pharmacokinetics of the Transporter Probe Substrates Digoxin, Rosuvastatin, and Metformin https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04231435	A1
18	NCT04282187	Decitabine With Ruxolitinib or Fedratinib for the Treatment of Accelerated/Blast Phase Myeloproliferative Neoplasms https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04282187	A2
19	NCT04370301	Reduced Intensity Haploidentical Transplantation for the Treatment of Primary or Secondary Myelofibrosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04370301	A5

20	NCT04446650	A Study of Fedratinib in Japanese Subjects With DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System)-Intermediate or High-risk Primary Myelofibrosis (PMF), Post-polycythemia Vera Myelofibrosis (Post-PV MF), or Postessential Thrombocythemia Myelofibrosis (Post-ET MF) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04446650	A5
21	NCT04562870	A Study to Evaluate Safety and Efficacy of Selinexor Versus Treatment of Physician's Choice in Participants With Previously Treated Myelofibrosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04562870	A1
22	NCT04629508	To Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of Itacitinib Immediate Release Tablets in Participants With Primary or Secondary Myelofibrosis Who Have Received Prior Ruxolitinib and/or Fedratinib Monotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04629508	A2
23	NCT04702464	A Study to Evaluate the Effect of a Dual CYP2C19 and CYP3A4 Inhibitor, Fluconazole, on the Pharmacokinetics of Fedratinib in Healthy Adult Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04702464	A1
EU-CTR			
24	2010-024473-39	An open-label, multicenter, expanded access study of INC424 for patients with primary myelofibrosis (PMF) of post polycythemia vera myelofibrosis (PPV MF) or post-essential thrombocythemia myelofibrosis (PET-MF) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024473-39	A2
25	2018-003811-23	Multi-Center, Open Label Study to Assess the Safety, Steady State Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of IMG-7289 in Patients with Myelofibrosis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003811-23	A2
WHO-ICTRP			
Keine weiteren Studien			

Teilpopulation 2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1	NCT00631462	A Dose-escalation Study of the Safety and Tolerability of Orally Administered TG101348 in Patients With Myelofibrosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00631462	A5

2	NCT00724334	A Long-Term Study of the Effects of Orally Administered SAR302503 in Patients With Myelofibrosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00724334	A5
3	NCT01420770	Phase 2 Study of SAR302503 in Patients With Myelofibrosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01420770	A1
4	NCT01420783	Study With SAR302503 in Patients With Polycythemia Vera or Essential Thrombocythemia https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01420783	A1
5	NCT01437787	Phase III Study of SAR302503 in Intermediate-2 and High Risk Patients With Myelofibrosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01437787	A1
6	NCT01523171	Phase II, Open Label, Single Arm Study of SAR302503 In Myelofibrosis Patients Previously Treated With Ruxolitinib https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01523171	A5
7	NCT01585623	Drug Interaction Study of SAR302503 in Patients With Solid Tumor https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01585623	A1
8	NCT01692366	Phase 2 Study in Japanese Patients With Intermediate-2 or High Risk Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis With Splenomegaly https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01692366	A1
9	NCT01762462	Open Label Pharmacokinetic Study of SAR302503 in Subjects With Hepatic Impairment https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01762462	A1
10	NCT01763190	Open Label Pharmacokinetic Study of SAR302503 in Subjects With Renal Impairment https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01763190	A1
11	NCT01836705	Effect of SAR302503 on ECG Activity in Patients With Solid Tumors https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01836705	A1
12	NCT02596347	The Role of JAK2 in Alveolar Macrophages (AM's) in Chronic Beryllium Disease (CBD) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02596347	A1
13	NCT03723148	Individual Patient Compassionate Use of Fedratinib https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03723148	A5
14	NCT03755518	An Efficacy and Safety Trial of Fedratinib in Subjects With DIPSS, Intermediate or High-Risk Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis and Previously Treated With Ruxolitinib https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755518	A5
15	NCT03952039	An Efficacy and Safety Study of Fedratinib Compared to Best Available Therapy in Subjects With DIPSS-intermediate or High-risk Primary Myelofibrosis, Post-polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-essential	A6

		Thrombocythemia Myelofibrosis and Previously Treated With Ruxolitinib https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03952039	
16	NCT03983161	A Pharmacokinetics and Tolerability Study of Fedratinib in Subjects With Moderate and Severe Hepatic Impairment https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03983161	A1
17	NCT03983239	Effect of Rifampin and Efavirenz on the Pharmacokinetics of Fedratinib in Healthy Adult Subjects https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03983239	A1
18	NCT04231435	Influence of Fedratinib on the Pharmacokinetics of the Transporter Probe Substrates Digoxin, Rosuvastatin, and Metformin https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04231435	A1
19	NCT04282187	Decitabine With Ruxolitinib or Fedratinib for the Treatment of Accelerated/Blast Phase Myeloproliferative Neoplasms https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04282187	A2
20	NCT04370301	Reduced Intensity Haploidentical Transplantation for the Treatment of Primary or Secondary Myelofibrosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04370301	A5
21	NCT04446650	A Study of Fedratinib in Japanese Subjects With DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System)-Intermediate or High-risk Primary Myelofibrosis (PMF), Post-polycythemia Vera Myelofibrosis (Post-PV MF), or Postessential Thrombocythemia Myelofibrosis (Post-ET MF) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04446650	A5
22	NCT04562870	A Study to Evaluate Safety and Efficacy of Selinexor Versus Treatment of Physician's Choice in Participants With Previously Treated Myelofibrosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04562870	A6
23	NCT04629508	To Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of Itacitinib Immediate Release Tablets in Participants With Primary or Secondary Myelofibrosis Who Have Received Prior Ruxolitinib and/or Fedratinib Monotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04629508	A2
24	NCT04702464	A Study to Evaluate the Effect of a Dual CYP2C19 and CYP3A4 Inhibitor, Fluconazole, on the Pharmacokinetics of Fedratinib in Healthy Adult Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04702464	A1
EU-CTR			
25	2010-024473-39	An open-label, multicenter, expanded access study of INC424 for patients with primary myelofibrosis (PMF) of post polycythemia vera myelofibrosis (PPV MF) or post-essential thrombocythemia myelofibrosis (PET-MF) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024473-39	A2

26	2018-003811-23	Multi-Center, Open Label Study to Assess the Safety, Steady State Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of IMG-7289 in Patients with Myelofibrosis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003811-23	A2
WHO-ICTRP			
Keine weiteren Studien			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren UntersuchungenTeilpopulation 1

Nicht zutreffend.

Teilpopulation 2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1	NCT00631462	A Dose-escalation Study of the Safety and Tolerability of Orally Administered TG101348 in Patients With Myelofibrosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00631462	A1
2	NCT00724334	A Long-Term Study of the Effects of Orally Administered SAR302503 in Patients With Myelofibrosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00724334	A1
3	NCT01420770	Phase 2 Study of SAR302503 in Patients With Myelofibrosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01420770	A1
4	NCT01420783	Study With SAR302503 in Patients With Polycythemia Vera or Essential Thrombocythemia https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01420783	A1

5	NCT01437787	Phase III Study of SAR302503 in Intermediate-2 and High Risk Patients With Myelofibrosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01437787	A1
6	NCT01585623	Drug Interaction Study of SAR302503 in Patients With Solid Tumor https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01585623	A1
7	NCT01692366	Phase 2 Study in Japanese Patients With Intermediate-2 or High Risk Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis With Splenomegaly https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01692366	A1
8	NCT01762462	Open Label Pharmacokinetic Study of SAR302503 in Subjects With Hepatic Impairment https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01762462	A1
9	NCT01763190	Open Label Pharmacokinetic Study of SAR302503 in Subjects With Renal Impairment https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01763190	A1
10	NCT01836705	Effect of SAR302503 on ECG Activity in Patients With Solid Tumors https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01836705	A1
11	NCT02596347	The Role of JAK2 in Alveolar Macrophages (AM's) in Chronic Beryllium Disease (CBD) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02596347	A1
12	NCT03723148	Individual Patient Compassionate Use of Fedratinib https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03723148	A1
13	NCT03755518	An Efficacy and Safety Trial of Fedratinib in Subjects With DIPSS, Intermediate or High-Risk Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis and Previously Treated With Ruxolitinib https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755518	A6
14	NCT03952039	An Efficacy and Safety Study of Fedratinib Compared to Best Available Therapy in Subjects With DIPSS-intermediate or High-risk Primary Myelofibrosis, Post-polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis and Previously Treated With Ruxolitinib https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03952039	A6
15	NCT03983161	A Pharmacokinetics and Tolerability Study of Fedratinib in Subjects With Moderate and Severe Hepatic Impairment https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03983161	A1
16	NCT03983239	Effect of Rifampin and Efavirenz on the Pharmacokinetics of Fedratinib in Healthy Adult Subjects https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03983239	A1
17	NCT04231435	Influence of Fedratinib on the Pharmacokinetics of the Transporter Probe Substrates Digoxin, Rosuvastatin, and Metformin https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04231435	A1

18	NCT04282187	Decitabine With Ruxolitinib or Fedratinib for the Treatment of Accelerated/Blast Phase Myeloproliferative Neoplasms https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04282187	A2
19	NCT04370301	Reduced Intensity Haploidentical Transplantation for the Treatment of Primary or Secondary Myelofibrosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04370301	A6
20	NCT04446650	A Study of Fedratinib in Japanese Subjects With DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System)- Intermediate or High-risk Primary Myelofibrosis (PMF), Post-polycythemia Vera Myelofibrosis (Post-PV MF), or Postessential Thrombocythemia Myelofibrosis (Post-ET MF) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04446650	A6
21	NCT04562870	A Study to Evaluate Safety and Efficacy of Selinexor Versus Treatment of Physician's Choice in Participants With Previously Treated Myelofibrosis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04562870	A6
22	NCT04629508	To Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of Itacitinib Immediate Release Tablets in Participants With Primary or Secondary Myelofibrosis Who Have Received Prior Ruxolitinib and/or Fedratinib Monotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04629508	A2
23	NCT04702464	A Study to Evaluate the Effect of a Dual CYP2C19 and CYP3A4 Inhibitor, Fluconazole, on the Pharmacokinetics of Fedratinib in Healthy Adult Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04702464	A1
EU-CTR			
24	2010-024473-39	An open-label, multicenter, expanded access study of INC424 for patients with primary myelofibrosis (PMF) of post polycythemia vera myelofibrosis (PPV MF) or post-essential thrombocythemia myelofibrosis (PET-MF) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024473-39	A2
25	2018-003811-23	Multi-Center, Open Label Study to Assess the Safety, Steady State Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of IMG-7289 in Patients with Myelofibrosis https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003811-23	A2
WHO-ICTRP			
Keine weiteren Studien			

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-99 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-99 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-99: Studiendesign und -methodik für Studie JAKARTA

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Studie JAKARTA (ECF12153) ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, dreiarmlige Phase-III-Studie zu Fedratinib (SAR302503) in Patienten mit Intermediärrisiko-2 oder Hochrisiko primärer Myelofibrose (PMF), Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose (Post-ET-MF) oder Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose (Post-PV-MF) mit Splenomegalie.</p> <p>Primäres Studienziel: Untersuchung der Wirksamkeit von Fedratinib in den täglichen Dosierungen 400 mg oder 500 mg im Vergleich zu Placebo anhand der Verringerung des Milzvolumens, gemessen mittels Magnetresonanztomografie oder Computertomografie (MRT/CT).</p> <p>Sekundäre Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit von Fedratinib (400 mg oder 500 mg einmal täglich im Vergleich zu Placebo) auf Myelofibrose-assoziierte Symptome, gemessen mittels modifiziertem Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF) • Gesamtüberleben (OS) • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Dauerhaftigkeit des Milzansprechens • Sicherheit von Fedratinib <p>Exploratorische Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit von Fedratinib basierend auf der Beurteilung des Prüfarztes und gemessen anhand der Raten des kompletten Ansprechens (CR), des partiellen Ansprechens (PR), der klinischen Verbesserung, der stabilen Erkrankung, des Krankheitsprogresses und des Rezidivs gemäß den modifizierten Ansprechkriterien der International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT) • Wirkung von Fedratinib auf die JAK2-Allellast • Wirkung von Fedratinib auf das Knochenmark bezüglich Zytogenetik, Zellularität, Blastenzahl und Vorhandensein oder Abwesenheit von Retikulinfibrose

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Plasmakonzentration von Fedratinib • Wirkung von Fedratinib auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des EuroQol-5D (EQ-5D)-Fragebogens • Wirkung von Fedratinib auf zusätzliche MPN-assoziierte Symptome, gemessen mittels Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF) <p>Die hauptsächliche Hypothese der Studie war, dass die Behandlung mit Fedratinib (400 mg oder 500 mg einmal täglich) im Vergleich zu Placebo zu einem statistisch signifikant größeren Anteil an MF-Patienten mit Milzansprechen (Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$) zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline führen würde.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die Studie JAKARTA ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, dreiarmlige Phase-III-Studie zu Fedratinib in Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit Intermädiär-2- oder Hochrisikostatus und Splenomegalie.</p> <p>Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 drei Behandlungsarmen zugeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 400 mg/Tag Fedratinib • 500 mg/Tag Fedratinib • Placebo <p>Die Studie bestand aus einem Screening-Zeitraum von bis zu 28 Tagen, einem mindestens sechsmonatigen Behandlungszeitraum (sechs Zyklen zu je 28 Tagen) und einer Follow-up-Visite etwa 30 Tage nach der letzten Verabreichung von Fedratinib oder Placebo. Die Patienten konnten die Behandlung mit Fedratinib so lange fortsetzen, wie sie klinisch davon profitierten; Patienten der Placebogruppe hatten die Möglichkeit eines Crossovers zu Fedratinib vor Ende von Zyklus 6 bei Krankheitsprogress gemäß zuvor definierten Kriterien oder nach Ende von Zyklus 6, wenn sie zuvor definierte Laborkriterien erfüllen. Die geplante maximale Behandlungsdauer mit Placebo betrug sechs Monate.</p> <p>Am 15.11.2013 verhängte die U. S. Food and Drug Administration (FDA) ein Moratorium („Clinical Hold“) wegen Verdachtsfällen der Wernicke-Enzephalopathie in mehreren klinischen Studien mit Fedratinib. Sanofi brach das klinische Entwicklungsprogramm von Fedratinib am 18.11.2013 ab. Gemäß Protokolländerung 4 beendeten alle Patienten daraufhin dauerhaft die Fedratinib-Behandlung. Alle Patienten, auch diejenigen, die zuvor die Behandlung abgebrochen hatten, erhielten die Möglichkeit einer Thiamin-Supplementierung für mindestens 90 Tage und wurden bezüglich der Sicherheit für 90 ± 3 Tage nach Beginn der Thiamin-Supplementierung nachbeobachtet.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-	<p>Änderungen der Studiendurchführung</p> <p><u>Protokolländerung 1</u> (26.07.2011)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> • Änderung des sekundären Endpunktes Symptomansprechrates zu Verringerung des Gesamtsymptomscores (TSS) um $\geq 50\%$ zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline • Erläuterungen zur Berechnung der Symptomansprechrates • Aufnahme zusätzlicher EKG-Untersuchungen • Zusätzliche Warnung bezüglich der Verwendung starker CYP2C19-Inhibitoren mit Fedratinib • Klarstellung des Wortlauts für den modifizierten MFSAF • Korrektur des Untersuchungszeitplans <p><u>Protokolländerung 2</u> (17.02. 2012)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten mit Risiko für Anomalien beim Leberfunktionstest <ul style="list-style-type: none"> - Einschlusskriterien zu direktem Bilirubin, Alanin- und Aspartataminotransferase (ALT und AST) sowie Ausschlusskriterium zu klinisch aktiver Hepatitis B oder C entfernt - Stattdessen die ersten vier Ausschlusskriterien zu Hepatitis, ALT, AST, Bilirubin und einer Vorgeschichte einer chronischen Lebererkrankung hinzugefügt • Hinzufügung einer häufigeren Überwachung durch Leberfunktionstests (ALT, AST, Bilirubin [gesamt und direkt]). Nachdem in einer anderen Studie (ARD11936) mit Fedratinib ein Fall eines reversiblen Leberversagens aufgetreten war, wurden für das gesamte Entwicklungsprogramm von Fedratinib häufigere Leberfunktionstests in den ersten drei Behandlungszyklen und bei Auftreten schwerer Leberenzym-Erhöhungen aufgenommen. Zum Zeitpunkt dieser Protokolländerung erhielten alle Zentren einen administrativen Brief zu verpflichtenden Leberfunktionstests, Ausschlusskriterien, Anweisungen zur Überwachung und Dosisanpassungen. Diese Anweisungen wurden unter Anleitung einer Hepatologen-Expertenkommission entwickelt, die auch als unabhängiges Komitee zur Überwachung der Leberfunktionstests im Fedratinib-Entwicklungsprogramm diente. • Entfernung expliziter Anweisungen zu Dosisanpassungen bei Detektion erhöhter Transaminasen- und/oder Bilirubin-Werte. • Klarstellung der Empfehlung im Abschnitt zu Begleitmedikationen, während der Studie keine oralen Verhütungsmittel und Hormonersatztherapien anzuwenden, die Östrogen (Ethinylestradiol) und Progesteron (Levonorgestrel) enthalten. • Hinzufügung des Studiennamens JAKARTA. <p><u>Protokolländerung 3</u> (20.11.2012)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügung eines zentralen pathologischen Gutachtens der Knochenmarkbiopsieproben sowie der Beschreibung der Definition der Knochenmarkfibrose-Population. • Anpassung des Abschnitts zur Begleitmedikationen, da laut den vorläufigen Daten der Studie INT12497 Fedratinib ein moderater bis potenter CYP3A4-Inhibitor sein könnte. • Klarstellung der Dosisanpassung bei Toxizität. • Zusätzliche Richtlinien zur Dosisreduktion im Fall von unerwünschten Ereignissen (UE) von Grad 3 oder 4 und Transfusionsabhängigkeit. • Aktualisierung der Liste der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (UESI). • Klarstellung des Zeitpunkts des Datenschnitts für den primären Wirksamkeitsendpunkt: Zeitpunkt, zu dem der letzte randomisierte Patient sechs Behandlungszyklen abgeschlossen hat oder vier Wochen nach dem Ende von Zyklus 6 für den letzten Patienten mit Ansprechen (primärer Endpunkt: Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ gegenüber Baseline), je nachdem, was später eintrat • Hinzufügung folgender Analysen exploratorischer Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit Retikulinfibrose jeglichen Grades zum Ende der Zyklen 6, 12, 18 und 24 gegenüber Baseline. - Prozentuale Änderung der <i>JAK2</i>^{V617F}-Allellast zu Tag 1 von Zyklus 4 und zum Ende von Zyklus 6 und der Zyklen 9, 12, 15, 18, 21 und 24 gegenüber Baseline. - Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EQ-5D-Fragebogen • Neuer Abschnitt zu Richtlinien zum Umgang mit Daten • Referenz für die IWG-MRT-Kriterien zum Einschlusskriterium 2 hinzugefügt (Cervantes et al. 2009) <p><u>Protokolländerung 4</u> (27.11.2013)</p> <p>Aufgrund von Verdachtsfällen der Wernicke-Enzephalopathie mit Fedratinib in mehreren klinischen Studien beendete Sanofi das Entwicklungsprogramm von Fedratinib. Alle Patienten brachen dauerhaft die weitere Behandlung mit Fedratinib ab und folgende Änderungen wurden im Studiendesign vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Initiierung einer Thiamin-Supplementierung (therapeutisches Thiamin bei Patienten mit Anzeichen oder Symptomen von Thiamin-Mangel und supplementierendes Thiamin bei Patienten ohne Anzeichen oder Symptome von Thiamin-Mangel). • Initiierung einer geeigneten alternativen Therapie nach einer Auswaschphase (Wash-out) von mindestens zwei Wochen nach der letzten Fedratinib-Dosis. • Zusätzliche Follow-up-Visiten für Patienten, die zuvor Fedratinib abgebrochen hatten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Folgende UESI jegliches Grades wurden hinzugefügt: Enzephalopathie, Verwirrung, Veränderung des mentalen Zustands, Delirium, Konvulsionen, kognitive Beeinträchtigung, Gedächtnisverlust/-beeinträchtigung, Amnesie, Halluzinationen, Neuropathie (einschließlich Sensorik und Motorik), Ataxie, Nystagmus und Diplopie, Herzversagen jeglichen Grades oder Kardiomyopathie und Anzeichen oder Symptome jeglichen Grades des Verdachts eines Thiamin-Mangels. • Die Studienteilnahme der Patienten wurde nach der letzten Follow-up-Visite der Thiamin-Supplementierung (90 ± 3 Tage nach Beginn der Thiamin-Supplementierung) und der Auflösung oder Stabilisierung aller schwerwiegender UE (SUE) und UESI als abgeschlossen betrachtet. • Hinzufügung eines Datenüberwachungskomitees (Data Safety Monitoring Board, DSMB) in das Programm. <p>Änderungen in geplanten Analysen</p> <p>Protokolländerung 4 (27.11.2013) wurde nach dem Zeitpunkt des finalen statistischen Analyseplans (SAP, 26.04.2013) und nach dem Zeitpunkt des Datenschnitts für die primäre Analyse (01.05.2013) herausgegeben. Außer einer Aktualisierung der Dauer des Ansprechens für ursprünglich zu Fedratinib randomisierte Patienten und der Analyse der Ansprechrate für Patienten, die zu Fedratinib wechselten, wurden keine weiteren Analysen von Wirksamkeitsdaten durchgeführt. Für die vom Ende des Zeitraums der UE nach Therapiebeginn (treatment-emergent adverse events, TEAE) bis zum Ende des zusätzlichen 90-tägigen Thiamin-Supplementierungszeitraums berichteten Daten wurden Sicherheitstabellen erstellt.</p> <p><u>Post-hoc-Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivitätsanalyse mit einem 14-tägigen Analysevisitenfenster des Anteils der Patienten mit einer Verringerung des Milzvolumens um ≥ 35 % zum Ende von Zyklus 6 und Bestätigung 4 Wochen später. • Subgruppenanalyse der Milzansprechrates (Verringerung des Milzvolumens um ≥ 35 %) zum Ende von Zyklus 6 unabhängig von der Bestätigung 4 Wochen später • Plot der prozentualen Änderung der Verringerung des Milzvolumens und der prozentualen Änderung des TSS • Anteil der Patienten mit Verringerung des Milzvolumens um ≥ 35 % zum Ende von Zyklus 3 • Prozentuale Änderung des Milzvolumens zum Ende von Zyklus 3 • Anteil der Patienten mit Verringerung der Milzgröße um ≥ 50 %, ermittelt durch Palpation

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierungsdaten wurden pro Behandlungsarm als Anzahl der Patienten in der All-Treated-Population mit mindestens einer Hospitalisierung und als die Gesamtzahl der Hospitalisierungen zusammengefasst. • Zusätzliche Zusammenfassungen für alle Sicherheitsparameter: <ul style="list-style-type: none"> - Zusammenfassungen bis zu Zyklus 6 pro Behandlungsarm: Für die 400- und 500-mg-Arme wurden nur die ursprünglich randomisierten Patienten eingeschlossen, für Placebo-Patienten nur Daten vor dem Crossover. - Zusammenfassungen für eine gepoolte Analyse (d. h. Crossover-Patienten gepoolt mit initial zu Fedratinib randomisierte Patienten), die Daten während des Zeitraums der Fedratinib-Exposition für die 400-mg- und 500-mg-Arme und Daten vor dem Crossover für den Placebo-Arm einschloss, zusammengefasst pro Behandlungsarm. • Analyse der TEAE nach höchstem Schweregrad • Analyse der TEAE, die zur Dosisreduktion/-unterbrechung führen • Analyse der UESI definiert durch SMQ, HLT oder PTs und zusammengefasst nach Risikokategorien, PTs und gegebenenfalls nach CTCAE-Begriff • Kardiale Arrhythmie nach SMQ, Sub-SMQ und PT • Analyse der Behandlungsexposition und TEAE und SUE nach MedDRA-SOC und -PT für folgende Subgruppen und für bis zu sechs Zyklen, für die gesamte Behandlungsdauer und für die Crossover-Sicherheitspopulation: <ul style="list-style-type: none"> - Alter (≤ 65 Jahre, > 65 Jahre; und ≤ 75 Jahre, > 75 Jahre) - Geschlecht (männlich, weiblich) - Ethnie (weiß, schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch, andere) - Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status (ECOG-PS) zu Baseline ($0, \geq 1$) - Baseline-Thrombozytenzahl ($< 100 \times 10^9/l, \geq 100 \times 10^9/l$) - Baseline-Hämoglobin (≤ 10 g/dl, > 10 g/dl) - vorheriger Einsatz von Hydroxyurea (ja, nein). • Zusammenfassungen der Laborergebnisse und der Änderung gegenüber Baseline pro Behandlungsarm und Visite <p>Zusätzliche Patientenlisten: Eignung (einschließlich Screening-Versager), von der Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossene Patienten, demografische Daten und Baseline-Charakteristika, medizinische Vorgeschichte, vorherige und begleitende Therapien, Antikrebstherapie, MFSAF, EQ-5D, MPN-SAF, <i>JAK2^{V617F}</i>-Allellast, Hospitalisierungen, Milzgröße laut Palpation, Verabreichung der Studienmedikation, alle TEAE, Todesfälle, während der Behandlung auftretende SUE, während der Behandlung</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		auftretende UESI, Laborparameter, Vitalparameter, EKGs und ECOG-PS.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnose der PMF oder Post-PV-MF oder Post-ET-MF, gemäß den Kriterien der WHO von 2008 und der internationalen Arbeitsgruppe für Myelofibrose-Forschung und -Behandlung (International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment, IWG-MRT). 2. Myelofibrose klassifiziert als Hochrisiko oder Intermediärrisiko-2, definiert gemäß den modifizierten IWG-MRT-Kriterien (nach Cervantes et al. 2009 beim Screening). 3. Vergrößerung der Milz, ertastbar mindestens 5 cm unter dem Rippenbogen. 4. Mindestens 18 Jahre alt. 5. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0, 1 oder 2 bei Studieneintritt. 6. Folgende Labormesswerte innerhalb von 14 Tagen vor dem Beginn der Behandlung mit Fedratinib oder Placebo: <ul style="list-style-type: none"> - Absolute Neutrophilenzahl (ANC) $\geq 1,0 \times 10^9/l$ - Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/l$ - Serumkreatinin $\leq 1,5 \times$ oberer Normwert (ULN) - Serumamylase und -lipase $\leq 1,5 \times$ ULN 7. Lebenserwartung ≥ 6 Monate. 8. Patienten mit anderen vorherigen malignen Erkrankungen sind nicht geeignet, mit folgenden Ausnahmen: adäquat behandelter Basalzell- oder Plattenepithel-Hautkrebs, Gebärmutterhalskrebs in situ oder andere Krebsarten, bei denen der Patient mindestens 5 Jahre krankheitsfrei war. 9. Unterzeichnete Einverständniserklärung und gegebenenfalls Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA)-Formular zur Teilnahme an der Studie. 10. Bereitschaft, die geplanten Visiten, Behandlungspläne, Laboruntersuchungen und andere studienbezogene Prozesse zu erfüllen. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bekannte aktive (akute oder chronische) Hepatitis A, B oder C; und Hepatitis-B- und -C-Träger. 2. Aspartataminotransferase (AST) oder Alaninaminotransferase (ALT) $\geq 2,5 \times$ ULN. 3. Gesamtbilirubin: <ul style="list-style-type: none"> - Ausschluss, wenn $\geq 3,0 \times$ ULN - Patienten mit Gesamtbilirubin zwischen $1,5$ und $3,0 \times$ ULN müssen ausgeschlossen werden, wenn der direkte Bilirubinanteil $\geq 25 \%$ des gesamten ausmacht. 4. Chronische Lebererkrankung in der vorherigen Krankheitsgeschichte (z. B. chronische alkoholbedingte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Lebererkrankung, Autoimmunhepatitis, sklerosierende Cholangitis, primäre biliäre Zirrhose, Hämochromatose, nichtalkoholische Steatohepatitis).</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Splenektomie. 6. Jegliche Chemotherapie (z. B. Hydroxyurea), Therapie mit immunmodulatorischen Arzneimitteln (z. B. Thalidomid, Interferon-alpha), Angrelid, immunsuppressive Therapie, Corticosteroide > 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent oder Behandlung mit Wachstumsfaktoren (z. B. Erythropoietin) oder Hormonen (z. B. Androgene, Danazol) innerhalb von 14 Tagen vor dem Einsatz des klinischen Prüfpräparats oder Placebos; Darbepoetin-Nutzung innerhalb von 28 Tagen vor dem Einsatz des klinischen Prüfpräparats oder Placebos. Patienten, die in der Vergangenheit Hydroxyurea (z. B. Hydrea) erhalten haben, können in die Studie eingeschlossen werden, sofern es nicht innerhalb von 14 Tagen vor dem Einsatz des klinischen Prüfpräparats oder Placebos verabreicht wurde. 7. Große Operation innerhalb von 28 Tagen oder Bestrahlung innerhalb von 6 Monaten vor dem Einsatz des klinischen Prüfpräparats oder Placebos. 8. Vorherige Behandlung mit einem JAK2-Inhibitor. 9. Begleitende Behandlung mit oder Nutzung von pharmazeutischen oder pflanzlichen Wirkstoffen, die als moderate oder starke Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) bekannt sind. 10. Behandlung mit Aspirin mit einer Dosis von > 150 mg/Tag. 11. Aktive akute Infektion, die Antibiotika erfordert. 12. Unkontrollierte Herzinsuffizienz (New York Heart Association Klassifikation 3 oder 4), Angina pectoris, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Koronar-/Nebenarterien-Bypassoperation, transitorische ischämische Attacke oder Lungenembolie innerhalb von 3 Monaten vor dem Einsatz des klinischen Prüfpräparats oder Placebos. 13. Teilnahme an einer Studie mit einem Prüfmittel (Arzneimittel, Biologikum, Medizinprodukt) innerhalb von 30 Tagen vor dem Einsatz des klinischen Prüfpräparats oder Placebos, außer während einer behandlungsfreien Phase. 14. Schwangere oder stillende Frauen. 15. Gebärfähige Frauen, außer wenn während der Behandlung mit dem klinischen Prüfpräparat oder Placebos wirksame Verhütungsmethoden verwendet werden. 16. Männer, die Partner einer gebärfähigen Frau sind, außer wenn sie bereit sind, wirksame Verhütungsmethoden während der Behandlung mit dem klinischen Prüfpräparat oder Placebos zu verwenden. 17. Bekannte Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) oder durch das erworbene Immundefizienzsyndrom (AIDS) bedingte Krankheit.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>18. Jegliche schwere akute oder chronische medizinische, neurologische oder psychische Erkrankung oder Laboranomalie, die möglicherweise das mit der Studienteilnahme oder der Verabreichung des klinischen Prüfpräparats oder des Placebos verbundene Risiko erhöht, den Einwilligungsprozess und/oder die Compliance mit den Studienanforderungen behindert oder die Auswertung der Studienergebnisse beeinträchtigt und nach Ansicht des Prüfarztes den Patienten ungeeignet für den Eintritt in diese Studie macht.</p> <p>19. Nicht in der Lage Kapseln zu schlucken.</p> <p>Vorliegen einer signifikanten gastrischen oder anderen Erkrankung, die die Absorption oraler Medikation behindern könnte.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>In 101 Zentren in 25 Ländern wurde ein Screening von 351 Patienten durchgeführt. Davon wurden 289 Patienten in 94 Zentren in 24 Ländern zur doppelblinden Behandlung randomisiert.</p> <p>Anzahl der Zentren in den einzelnen Ländern:</p> <p>Westeuropa: Deutschland (4), Österreich (1), Belgien (2), Frankreich (7), Irland (2), Italien (6), Portugal (4), Spanien (2), Schweden (2), Vereinigtes Königreich (10)</p> <p>Osteuropa: Ungarn (5), Litauen (2), Polen (5), Rumänien (5), Russische Föderation (7)</p> <p>Nordamerika: Vereinigte Staaten (9), Mexico (1), Kanada (3)</p> <p>Südamerika: Brasilien (3)</p> <p>Asien: Republik Korea (7), Singapur (2), Taiwan (3)</p> <p>Andere Länder: Australien (5), Israel (2), Südafrika (2).</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Fedratinib (SAR302503)</p> <p>Fedratinib (SAR302503) wurde in den Dosierungen 400 mg oder 500 mg oral einmal täglich ab Tag 1 des ersten Zyklus für mindestens sechs direkt aufeinanderfolgende 28-tägige Behandlungszyklen verabreicht und auf leeren Magen (z.B. eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit) jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit eingenommen. Die Zuteilung von Fedratinib erfolgte über ein interaktives Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System, IVRS).</p> <p>Patienten in den Fedratinib-Gruppen setzten ihre Studienbehandlung nach dem sechsten Zyklus so lange fort, wie sie von der Behandlung klinisch profitieren (bis zum Auftreten eines Krankheitsprogress oder einer unzumutbaren Toxizität).</p> <p>Placebo</p> <p>Placebo wurde oral einmal täglich ab dem Tag der Randomisierung (Tag 1 des ersten Zyklus) für sechs direkt aufeinanderfolgende 28-tägige Behandlungszyklen verabreicht und auf leeren Magen (z.B. eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit) jeden Tag</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ungefähr zur gleichen Zeit eingenommen. Die Zuteilung des Placebos erfolgte über ein IVRS.</p> <p>Patienten erhielten maximal sechs Zyklen lang Placebo. Patienten, die vor dem sechsten Zyklus einen Krankheitsprogress erlitten, wurden zum Zeitpunkt des Auftretens des Progresses zur Crossover-Behandlung mit entweder 400 mg/Tag oder 500 mg/Tag Fedratinib rerandomisiert, die anderen Patienten der Placebo-Gruppe am Ende von Zyklus 6.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primärer Endpunkt: Milzansprechrage (RR), definiert als der Anteil der Patienten mit Milzvolumenreduktion um $\geq 35\%$ zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline; gemessen mittels MRT/CT und bestätigt durch einen weiteren Scan vier Wochen nach dem Ende von Zyklus 6, jeweils in verblindeter Weise begutachtet von einem unabhängigen Bewertungskomitee (independent review committee, IRC).</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptomansprechrage gemäß modifiziertem MFSAF, definiert als Anteil der Patienten mit Verringerung des Gesamtsymptomscores (TSS) um $\geq 50\%$ zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline. Der TSS für die vorangegangene Woche ergibt sich aus den täglichen Bewertungen für die sechs Einzelsymptome Nachtschweiß, Juckreiz, abdominale Beschwerden, Völlegefühl, Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite sowie Knochen-/ Muskelschmerzen. • Gesamtüberleben (OS), definiert als der Zeitraum vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes jeglicher Ursache. Bei Patienten ohne Bestätigung des Todes wurde das OS zum letzten Zeitpunkt, zu dem der Patient bekanntermaßen lebendig war, zensiert. • Progressionsfreies Überleben (PFS), definiert als Zeitraum vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des ersten Krankheitsprogresses nach Einschätzung des Prüfarztes oder dem Zeitpunkt des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Bei Patienten ohne Krankheitsprogress oder Tod wurde das PFS zum Zeitpunkt der letzten durchgeführten gültigen Untersuchung zensiert. • Milzansprechrage, definiert als Anteil der Patienten mit Milzvolumenreduktion um $\geq 25\%$ zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline mit Bestätigung vier Wochen später, gemessen mittels MRT/CT und verblindet beurteilt durch das IRC • Dauer des Milzansprechens, definiert als die Zeit vom Zeitpunkt des ersten Ansprechens laut IRC bis zum Zeitpunkt eines nachfolgenden Krankheitsprogresses laut IRC oder des Todes, je nachdem, was zuerst eintrat.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Auswertung der Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE (einschließlich TEAE, SUE, UE mit Todesfolge, UE, die zur Dosisreduktion, -verzögerung oder zur Behandlungsunterbrechung führten, UE die zum Therapieabbruch führten, behandlungsbedingte UE und UESI) • Todesfälle • Klinische Laborauswertung (einschließlich Hämatologie, klinische Chemie, Urinanalyse, Erythrozytenzahl und Notwendigkeit von Thrombozytentransfusionen) • Vitalparameter • Körpergewicht, körperliche Untersuchungen, EKGs, Schwangerschaftstests, ECOG-PS <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Studiensiten fanden im Behandlungszeitraum alle zwei Wochen (\pm 3 Tage) während der ersten drei Zyklen, zu Beginn der Zyklen 4 und 5 und zu Beginn und am Ende von Zyklus 6 statt. Ab dem siebten Zyklus waren Untersuchungen alle zwei Zyklen nach dem Ermessen des Prüfarztes erlaubt. Nach der Rerandomisierung von Patienten der Placebo-Gruppe erfolgten die Studiensiten alle zwei Wochen während der folgenden drei Zyklen (7 – 10). Visiten fanden auch am Ende der Behandlung und zum Follow-up (30 Tage nach der letzten Verabreichung von Fedratinib oder Placebo) statt. Alle Patienten wurden bezüglich des Überlebens, des Krankheitsprogresses und weiterer Antikrebstherapien alle drei Monate vom Zeitpunkt des Studienaustritts bis zum Tod nachverfolgt.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe 3b.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Um ein Signifikanzniveau von 5 % für die primäre Analyse (Milzansprechrates) zu erhalten, wurde den Vergleichen von jedem der beiden Fedratinib-Arme (400 mg und 500 mg) mit der Placebo-Kontrolle ein Signifikanzniveau von 2,5 % zugeordnet. Unter der Annahme einer Ansprechrates von 30 % in beiden Fedratinib-Armen und von 5 % im Placebo-Arm würden 63 Patienten pro Arm eine Power von 90 % bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 2,5 % liefern. Unter der Annahme einer Abbruchrates von 15 % betrüge die Ansprechrates 26 % in beiden Fedratinib-Armen und 4,3 % im Placebo-Arm in der Intention-to-treat (ITT)-Population. Daher wurden 75 Patienten pro Studienarm (insgesamt 225 Patienten) für die Randomisierung geplant.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und	Es war keine formale Interimanalyse geplant. Der primäre Endpunkt wurde analysiert, nachdem der letzte eingeschlossene Patient seinen sechsten Zyklus beendet hatte oder vier Wochen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	nach dem sechsten Zyklus des letzten Patienten mit Milzansprechen (primärer Endpunkt), je nachdem, was später eintrat. Die Studie lief für die Bewertung von OS, PFS und Sicherheit weiter.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nach dem Screening-Zeitraum wurden geeignete Patienten verblindet mit einem Interactive Voice Response System (IVRS) randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Bei den Randomisierungen wurden keine Stratifizierungskriterien angewendet.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung zur Behandlung mit 400 mg Fedratinib, 500 mg Fedratinib oder Placebo erfolgte im Verhältnis 1:1:1. Das IVRS wies jedem Patienten eine eindeutige Patienten-Identifizierungsnummer zu und informierte das Studienpersonal darüber, welche Kit-/ Behandlungsnummer dem Patienten auszugeben ist. Rerandomisierung: Patienten der Placebogruppe konnten bei Auftreten eines Krankheitsprogresses oder nach dem sechsten Behandlungszyklus zu Fedratinib wechseln (Crossover). Hierfür erfolgte eine Rerandomisierung aus der Placebo-Gruppe zu 400 mg oder zu 500 mg Fedratinib im Verhältnis 1:1 mittels IVRS.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung und die Zuordnung der Behandlung wurde zentral mittels IVRS durchgeführt. Zum Screening generierte das IVRS separate Patienten-randomisierungslisten, ordnete den Behandlungsarm zu und informierte das Studienpersonal darüber, welche Kit-/Behandlungsnummer dem Patienten auszugeben ist.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Patienten, Studienärzte, der Sponsor und anderes Personal, das für die Studiendurchführung und Datenanalysen verantwortlich war, waren während des gesamten Studienverlaufs bezüglich der Behandlungszuordnung verblindet. Die Arzneimittelsicherheitsabteilung wurde gegenüber der Behandlung eines Patienten entblindet, wenn dieser Patient eine mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung erlitt. Für die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts und Berichterstattung der Sicherheit am Ende des sechsten Behandlungszyklus wurde das Personal, das an der Erstellung des Studienberichts beteiligt war, gegenüber der Behandlung und der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Dosierung aller Patienten am 01.05. 2013 nach der Datenbanksperre entblindet.</p> <p>Nach der Rerandomisierung war die Behandlung mit Fedratinib offen, die Verblindung gegenüber der Dosierung wurde jedoch für Patienten, Studienärzte und das an der klinischen Studie beteiligten Personal des Sponsors aufrechterhalten.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>Fedratinib- und Placebo-Kapseln und -Verpackungen waren nicht unterscheidbar.</p> <p>Fedratinib wurde als Hartkapseln bereitgestellt, die 100 mg Fedratinib-freie Basis enthielten (entspricht 117 mg Dihydrochlorid-Monohydrat). Das Arzneimittelprodukt bestand aus einer Mischung aus der Fedratinib-Arzneimittelsubstanz und mikrokristalliner Zellulose, mit einer kleinen Menge Natriumstearylformurat. Entsprechende Placebo-Kapseln enthielten vorgelatinierte Stärke, Lactose-Monohydrat 200 M, kolloidales wasserfreies Siliziumdioxid und Magnesiumstearat.</p> <p>Fedratinib und entsprechende Placebo-Kapseln wurde in identischen weißen, undurchsichtigen, runden Flaschen aus hochdichtem Polyethylen verpackt.</p>
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die deskriptive Statistik für kontinuierliche Variablen umfasste: Anzahl der nicht-fehlenden Beobachtungen, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum. Zusätzlich konnten das 25-% und das 75-%-Quartil angegeben werden. Kategorische Variablen wurden für jeden Behandlungsarm mittels Anzahl und Prozentsatz zusammengefasst. Die Anzahl der Patienten mit fehlenden Daten wurde dargestellt, aber diese wurden nicht in den Nenner für die Berechnung von Prozentsätzen eingeschlossen, sofern nicht anders angegeben. Es erfolgte für die Analysen keine Imputation fehlender Daten, sofern nicht anders angegeben. Wenn nicht anders angegeben, war die Baseline definiert als die letzte nicht-fehlende, auswertbare Untersuchung vor Beginn jeglicher Studienmedikation.</p> <p>Folgende Studienpopulationen wurden für die Analysen definiert:</p> <p><u>Wirksamkeitspopulationen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Intention-To-Treat (ITT)-Population: Alle randomisierten Patienten, die die Einverständniserklärung unterzeichnet haben. Die ITT-Population war die primäre Analysepopulation für alle Wirksamkeitsendpunkte. Alle Analysen, die diese Population verwenden, basieren auf der via IVRS zugeteilten Behandlung. • Population der auswertbaren Patienten (Evaluable Patients): Patienten der ITT-Population mit gepaartem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-MRT/CT, die mindestens 50 % der Zieldosierung für drei Zyklen erhalten haben oder während der ersten drei Behandlungszyklen einen Progress erfuhren oder starben. Alle Analysen, die diese Population

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>verwenden, basieren auf der tatsächlich erhaltenen Behandlung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptom-Analysepopulation (modifizierter MFSAF): ITT-Patienten mit auswertbarer Baseline (für die Symptomuntersuchung). Patienten ohne einen Baseline TSS > 0 wurden für die Analyse der Symptomansprechrate als nicht-auswertbar betrachtet. Alle Analysen, die diese Population verwenden, basieren auf der via IVRS zugeteilten Behandlung. • Knochenmarksfibrose-Population: Zu Baseline auswertbare Patienten mit einer auswertbaren Post-Baseline-Untersuchung laut zentralem Gutachten, die mindestens 50 % der Zieldosis für drei Zyklen erhalten haben. Zur Baseline auswertbare Patienten waren diejenigen, mit einem Knochenmarksfibrose-Grad > 0 laut zentralem Gutachten zur Baseline. Alle Analysen, die diese Population verwenden, basieren auf der via IVRS zugeteilten Behandlung. <p>Alle Wirksamkeitsanalysen wurden für die ITT-Population und die Population der auswertbaren Patienten durchgeführt. Die ITT-Population war die primäre Population für alle Wirksamkeitsparameter.</p> <p><u>Sicherheitspopulationen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • All-Treated-Population: Patienten der ITT-Population, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analysen basieren auf der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Randomisierte Patienten, bei denen unklar ist, ob sie die Studienmedikation eingenommen haben, wurden wie randomisiert eingeschlossen. • Crossover-Sicherheitspopulation: Alle Patienten des Placebo-Arms, die zu Fedratinib wechselten. <p>Für die Analyse der Exposition und der Sicherheitsdaten vor dem Crossover wurde die All-Treated-Population verwendet, für die entsprechende Analyse nach dem Crossover die Crossover-Sicherheitspopulation.</p> <p>Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts</p> <p><u>Primäre Analyse der Milzansprechrate</u></p> <p>Zum Vergleich der Ansprechrates jedes Fedratinib-Arms mit Placebo wurde ein Chi-Quadrat-Test mit einem zweiseitigem Signifikanzniveau von 2,5 % durchgeführt.</p> <p>Die Ansprechraten und 95%-Konfidenzintervalle (KI) wurden für jeden Arm angegeben, außerdem der Unterschied der Ansprechraten mit 97,5%-KI für jeden Fedratinib-Arm gegenüber Placebo. Die Konfidenzintervalle wurden mit Approximation der Normalverteilung berechnet. Folgende Patienten wurden als Non-Responder betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten ohne MRT/CT am Ende von Zyklus 6

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patienten ohne ein konfirmatorischen MRT/CT vier Wochen nach dem Ende von Zyklus 6, das eine Verringerung um $\geq 35\%$ gegenüber Baseline zeigte • Patienten mit Krankheitsprogress vor dem Ende von Zyklus 6 <p><u>Zusätzliche Analysen</u></p> <p><i>Milzansprechrates unabhängig von der Bestätigung 4 Wochen später</i></p> <p>Es wurde ein mit der primären Analyse vergleichbarer Chi-Quadrat-Test durchgeführt.</p> <p>Folgende Patienten wurden als Nonresponder betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten ohne MRT/CT am Ende von Zyklus 6 • Patienten mit Krankheitsprogress vor dem Ende von Zyklus 6 <p><i>Prozentuale Änderung des Milzvolumens am Ende von Zyklus 6</i></p> <p>Die prozentuale Änderung wurde als Mittelwert mit 95%-KI für jeden Arm und der Unterschied mit 97,5%-KI für jeden Fedratinib-Arm gegenüber Placebo dargestellt. Der Vergleich erfolgte mittels t-Test bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 2,5 %.</p> <p><i>Sensitivitätsanalysen der Milzansprechrates</i></p> <p>Siehe 12 b.</p> <p><i>Analyse der Milzansprechrates nach Baseline-Faktoren</i></p> <p>Siehe 12 b.</p> <p>Analyse der sekundären Wirksamkeitsendpunkte</p> <p><u>Symptomansprechrates</u></p> <p>Der tägliche TSS wurde Summe der sechs Items berechnet, wenn alle sechs Items aufgezeichnet worden waren. Für jeden einzelnen Symptomscore und für den TSS wurde ein wöchentlicher Mittelwert berechnet, wenn fünf der sieben täglichen Bewertungen verfügbar waren. Alle Analysen wurden mit den wöchentlichen Scores durchgeführt. Ein Patient wurde als für einen Zyklus auswertbar definiert, wenn ein wöchentlicher Score berechnet werden konnte.</p> <p><i>Analyse der Symptomansprechrates</i></p> <p>Der Vergleich von jedem Fedratinib-Arm mit Placebo erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 2,5 %. Die Symptomansprechrates mit 95%-KI wurden für jeden Arm berechnet, und außerdem die Unterschiede mit 97,5%-KIs für jeden Fedratinib-Arm gegenüber Placebo.</p> <p>Datenbasis war die ITT-Population ausschließlich Patienten mit fehlendem Baseline-TSS.</p> <p>Patienten ohne Baseline-TSS > 0 wurden für die Analyse der Symptomansprechrates als nicht auswertbar betrachtet. Patienten mit fehlendem TSS am Ende von Zyklus 6 oder Krankheitsprogress vor dem Ende von Zyklus 6 wurden als Nonresponder betrachtet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Weitere Analysen der Symptomansprechrates und des TSS</i></p> <p>Analyse mittels Chi-Quadrat-Test mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 2,5 %, wobei bei Patienten mit fehlendem TSS am Ende von Zyklus 6 der fehlende Score durch den letzten Score vor Zyklus 6 imputiert wurde (LOCF). Patienten mit Krankheitsprogress vor dem Ende von Zyklus 6 wurden als Nonresponder betrachtet.</p> <p>Die Änderung des TSS zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline wurde mittels eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) untersucht. Der Vergleich von jedem Fedratinib-Arm mit Placebo wurde mit Hilfe von gemischten linearen Modellen mit wiederholten Messungen durchgeführt, wobei der Patient als Zufallseffekt in den Behandlungsarm eingesetzt wurde. Es wurden nur Daten vor dem Crossover eingeschlossen.</p> <p>Die Compliance-Rate über die Zeit wurde zusammengefasst. Eine deskriptive Zusammenfassung für jedes der einzelnen Symptome und für den TSS zu jeder Visite und die Änderung gegenüber Baseline wurden dargestellt. Für den TSS und für jedes einzelne Symptom wurde eine kumulative Verteilungsfunktion (CDF) der prozentualen Änderung für jeden Behandlungsarm zu Woche 24 dargestellt.</p> <p><u>Gesamtüberleben (OS) und Progressionsfreies Überleben (PFS)</u></p> <p>Analysen des OS und des PFS wurden aufgrund des kurzen Follow-up-Zeitraums (aufgrund des Studienabbruchs) nicht durchgeführt.</p> <p><u>Milzansprechrates der Verringerung des Milzvolumens um ≥ 25 % (RR25)</u></p> <p><i>RR25 mit Bestätigung nach vier Wochen (Hauptanalyse)</i></p> <p>Es wurde ein Chi-Quadrat-Test mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 2,5 % für den Vergleich von jedem Fedratinib-Arm mit Placebo durchgeführt. Es wurden die RR25 mit 95%-KIs für jeden Arm und der Unterschied der RR25 mit 97,5%-KI für jeden Fedratinib-Arm gegenüber Placebo angegeben. Die KI wurden mit normaler Annäherung berechnet. Folgende Patienten wurden als Nonresponder betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten ohne MRT/CT am Ende von Zyklus 6 • Patienten ohne ein konfirmatorischen MRT/CT vier Wochen nach dem Ende von Zyklus 6, das eine Verringerung um ≥ 25 % gegenüber Baseline zeigte • Patienten mit Krankheitsprogress vor dem Ende von Zyklus 6 <p><i>RR25 unabhängig von der Bestätigung vier Wochen später</i></p> <p>Es wurde ein mit der primären Analyse vergleichbarer Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Patienten ohne MRT/CT am Ende von Zyklus 6 und Patienten mit Krankheitsprogress vor dem Ende von Zyklus 6 wurden als Nonresponder betrachtet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Prozentuale Änderung der RR25</i></p> <p>Die prozentuale Änderung des Milzvolumens am Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline wurde als Mittelwert und 95%-KI für jeden Arm zusammengefasst. Das 97,5%-KI des Unterschieds für jeden Fedratinib-Arm gegenüber Placebo wurde berechnet. Es wurde ein t-Test mit zweiseitigem Signifikanzniveau von 2,5 % durchgeführt.</p> <p><u>Dauer des Milzansprechens</u></p> <p>Die Dauer des Milzansprechens wurde definiert als die Zeit zwischen dem ersten Ansprechen gemäß IRC-Beurteilung und Krankheitsprogress (gemäß IRC-Bewertung) oder Tod, je nachdem, was früher eintrat.</p> <p>Die Dauer des Milzansprechens wurde nur für Patienten bestimmt, die eine IRC-bewertetes Ansprechen hatten, für andere Patienten wurde der Wert als fehlend betrachtet.</p> <p>Bei Patienten ohne einen Krankheitsprogress gemäß IRC oder Tod wurde die Dauer des Milzansprechens zum letzten Zeitpunkt der letzten vor der Analyse durchgeführten gültigen Untersuchung zensiert.</p> <p>Analyse der Sicherheitsdaten</p> <p>Die Analysen der Sicherheit basierten auf der All-Treated-Population und der Crossover-Sicherheitspopulation. Bei Patienten mit Crossover umfasste die Analyse der All-Treated-Population alle bis zum Crossover-Zeitpunkt berichteten Daten.</p> <p>Die primäre Analyse der Sicherheit basierte auf TEAE, definiert als unerwünschte Ereignisse, die sich im Behandlungszeitraum (oder im Post-Crossover-Behandlungszeitraum für Patienten mit Crossover) entwickelten oder sich in der Schwere gegenüber Baseline verschlechterten.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Sensitivitätsanalyse der Milzansprechrates</u></p> <p>Die Sensitivitätsanalyse der Ansprechrate mittels Chi-Quadrat-Test war mit der primären Analyse vergleichbar. Bei Patienten ohne ein MRT/CT am Ende von Zyklus 6 wurde die letzte gültige Post-Baseline-Untersuchung des Milzvolumens vor dem Ende von Zyklus 6 imputiert. Für die imputierten Daten wurde keine Bestätigung vier Wochen nach dem Ende von Zyklus 6 benötigt. Patienten mit Krankheitsprogress vor dem Ende von Zyklus 6 wurden als Nonresponder betrachtet.</p> <p>In der Post-hoc-Sensitivitätsanalyse war das Ende von Zyklus 6 definiert als der Zeitraum von Zyklus 7 Tag 1 ± 14 Tage; oder von Zyklus 6 Tag 1 bis zum Zeitpunkt der letzten Dosis in Zyklus 6 + 30 Tage, wenn Tag 1 von Zyklus 7 nicht verfügbar war. Über die Verwendung des engeren Zeitfensters hinaus wurde diese Sensitivitätsanalyse wie die primäre Analyse durchgeführt.</p> <p><u>Analyse der Milzansprechrates nach Baseline-Faktoren</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Subgruppenanalysen der Milzansprechrates</i></p> <p>Die Konsistenz des Behandlungseffekts auf die Ansprechrates wurde hinsichtlich der demografischen/Baseline-Charakteristika ausgewertet, wie jeweils anwendbar. Zur Darstellung des Behandlungseffekts von Fedratinib im Vergleich zu Placebo über alle Subgruppen hinweg wurden Forest-Plots erstellt.</p> <p><i>Analyse der Milzansprechrates mittels logistischer Regression</i></p> <p>Ein Modell der logistischen Regression wurde unter Verwendung von im SAP definierten prognostischen Faktoren der demografischen und Baseline-Charakteristika angewendet, um eine nach Kovariaten adjustierte Schätzung des Behandlungseffekts auf die Ansprechrates zu bestimmen. Der Interaktionstest wurde mit einem Signifikanzniveau von 10 % durchgeführt. Multivariate Analysen mit einem Modellauswahlverfahren für die Interaktion einer Kovariate mit der Behandlung wurden verwendet, um die Robustheit der primären Analyse zu untersuchen. Wenn ein Interaktionsterm statistisch signifikant war oder wenn ein Ungleichgewicht der Kovariate auftrat, dann wurde ein univariates Modell verwendet, um den Confounder-Effekt dieser Kovariate zu adjustieren. Prognostische Baseline-Faktoren wurden mittels eines multivariaten logistischen Regressionsmodells mit einem Signifikanzniveau von 10 % unter den im SAP definierten demografischen Baseline- und charakteristischen Faktoren identifiziert. Ein mögliches Ungleichgewicht bei jeglichen diese prognostischen Faktoren wurde mit einem Signifikanzniveau von 5 % untersucht. Das Odds-Ratio (OR) für jeden aktiven Behandlungsarm gegenüber dem Placebo wurde gegebenenfalls mittels multivariater Modelle der logistischen Regression unter Einschluss der ungleichmäßigen prognostischen Faktoren angepasst.</p> <p>Siehe auch 3b.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Von den 351 gescreenten Patienten erfüllten 62 Patienten die Eignungskriterien nicht.</p> <p>Die geplante Stichprobengröße für diese Studie betrug 225 Patienten (75 Patienten pro Arm). Aufgrund einer schnellen Rekrutierungsrate gegen Ende des Randomisierungszeitraums wurden tatsächlich 289 Personen randomisiert: 96 Patienten in der Placebo-Gruppe, 96 Patienten im 400-mg-Arm und 97 Patienten im 500-mg-Arm. Ein Patient des Placebo-Arms starb vor Erhalt der Behandlung.</p> <p>Insgesamt wurden 71 Patienten des Placebo-Arms zu 400 mg (35 Patienten) oder 500 mg (36 Patienten) Fedratinib rerandomisiert, 10 Patienten davon mit einem frühzeitigen Crossover vor dem Ende von Zyklus 6.</p> <p>Am 02. Dezember 2013 hatten alle 289 Patienten die Behandlung dauerhaft abgebrochen (Clinical Hold).</p> <p>Siehe Flow-Chart (Abbildung 4-80)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Placebo</p> <p>a) n = 96 b) n = 95 (mindestens eine Dosis), n = 61 (vollständige Behandlung) c) n = 96</p> <p>Fedratinib 400 mg/Tag</p> <p>a) n = 96 b) n = 96 (mindestens eine Dosis), n = 75 (vollständige Behandlung) c) n = 96</p> <p>Fedratinib 500 mg/Tag</p> <p>a) n = 97 b) n = 97 (mindestens eine Dosis), n = 66 (vollständige Behandlung) c) n = 97</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><u>Placebo</u></p> <p>Ein Patient des Placebo-Arms starb vor Erhalt der Behandlung. Zum Ende von Zyklus 6 hatten acht Patienten die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen, fünf Patienten hatten ihr Einverständnis zurückgezogen, bei vier Patienten war ein Krankheitsprogress aufgetreten, vier Patienten hatten auf eigenen Wunsch abgebrochen und drei Patienten aus anderen Gründen.</p> <p>Bei zehn Patienten fand das Crossover vor Ende von Zyklus 6 statt, weitere 61 Patienten wurden nach dem Abschluss von 6 Zyklen rerandomisiert. Von den 35 Patienten, die zu 400 mg Fedratinib rerandomisiert worden waren, brachen sechs Patienten wegen unerwünschter Ereignisse die Studie ab und 29 Patienten aus anderen Gründen, von denen der Hauptgrund der Studienabbruch durch den Sponsor Sanofi war. Von den 36 zu 500 mg Fedratinib rerandomisierten Patienten brachen 12 Patienten wegen unerwünschter Ereignisse ab, ein Patient wegen Krankheitsprogress und 23 Patienten aus anderen Gründen, von denen der Hauptgrund der Studienabbruch durch den Sponsor Sanofi war.</p> <p><u>Fedratinib 400 mg/Tag</u></p> <p>Zum Ende von Zyklus 6 hatten 13 Patienten die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen, ein Patient war wegen schlechter Protokoll-Compliance ausgeschlossen worden, bei einem Patienten war ein Krankheitsprogress aufgetreten, zwei Patienten hatten auf eigenen Wunsch abgebrochen und vier Patienten aus anderen Gründen.</p> <p>Im gesamten Studienzeitraum, über das Ende von Zyklus 6 hinaus, brachen 26 Patienten die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse ab, ein Patient wurde wegen schlechter Protokoll-Compliance ausgeschlossen, bei sechs Patient trat ein Krankheitsprogress auf, zwei Patienten brachen auf eigenen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Wunsch ab und 61 Patienten aus anderen Gründen, von denen der Hauptgrund der Studienabbruch durch den Sponsor Sanofi war.</p> <p><u>Fedratinib 500 mg/Tag</u></p> <p>Zum Ende von Zyklus 6 hatten 24 Patienten die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen, drei Patienten hatten ihr Einverständnis zurückgezogen, bei einem Patienten war ein Krankheitsprogress aufgetreten, ein Patient hatten auf eigenen Wunsch abgebrochen und zwei Patienten aus anderen Gründen.</p> <p>Im gesamten Studienzeitraum, über das Ende von Zyklus 6 hinaus, brachen 35 Patienten die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse ab, ein Patient wurde wegen schlechter Protokoll-Compliance ausgeschlossen, bei drei Patient trat ein Krankheitsprogress auf, drei Patienten zogen ihr Einverständnis zurück, drei Patienten brachen auf eigenen Wunsch ab und 52 Patienten aus anderen Gründen, von denen der Hauptgrund der Studienabbruch durch den Sponsor Sanofi war.</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Erste Visite des ersten Patienten: 22.12.2011</p> <p>Randomisierung des ersten Patienten: 10.01.2012</p> <p>Randomisierung des letzten Patienten: 24.09.2012</p> <p>Letzte Visite des letzten Patienten: 25. 06.2014</p> <p>Wegen der unerwartet hohen Studienbeteiligung am Ende der Studie wurde das Ende des Screenings durch den Sponsor vom 31. auf den 24.08.2012 vorverlegt.</p> <p>Der Datenschnitt für den Studienbericht war der 21. März 2013 für die Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten (außer Bestätigung des Milzvolumens mittels MRT/CT im siebten Zyklus für den zuletzt randomisierten Patienten: Stichtag 17.04.2013).</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	<p>Am 15. November 2013 verhängte die FDA ein Moratorium („Clinical Hold“) wegen Verdachtsfällen der Wernicke-Enzephalopathie in mehreren klinischen Studien mit Fedratinib. Der Sponsor Sanofi stellte die Entwicklung von Fedratinib am 18.11.2013 ein. Die Studie musste daraufhin abgebrochen werden.</p>

a: nach CONSORT 2010.

AIDS: Erworbenes Immundefizienzsyndrom (Acquired Immunodeficiency Syndrome); ALT: Alaninaminotransferase; ANC: Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count); AST: Aspartataminotransferase; BFI: Brief Fatigue Inventory; CDF: Kumulative Verteilungsfunktion (Cumulative Distribution Function); CI: Klinische Verbesserung (Clinical Improvement); CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CR: Komplettes Ansprechen (Complete Remission); CSR: Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report); CT: Computertomografie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CYP: Cytochrom P450; DSMB: Datenüberwachungskomitee (Data Safety Monitoring Board); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronischer Prüfbogen (Electronic Case Report Form); EKG: Elektrokardiogramm; EQ-5D: EuroQol-5D-Fragebogen; ET: Essentielle Thrombozythämie; FDA: Food and Drug Administration; HIPAA: Health Insurance Portability and Accountability Act; HLT: High Level Term; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; HR: Hazard-Ratio; IRC: Unabhängiges Bewertungskomitee (Independent Review Committee); ITT: Intention To Treat; IVRS: Interactive Voice Response System; IWG-MRT: International Working Group Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment ; JAK: Janus-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		assoziierte Kinase; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellizenzierung (Medical Dictionary for Regulatory Activities); MF: Myelofibrose; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MPN-SAF: Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; MRT: Magnetresonanztomographie; OR: Odds-Ratio; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PD: Pharmakodynamik; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PK: Pharmakokinetik; PMF: Primäre Myelofibrose; Post-ET-MF: Post-Essentielle-Thrombozythämie-Myelofibrose; Post-PV-MF: Post-Polycythaemia-Vera-Myelofibrose; PR: Partielles Ansprechen (Partial Remission); PT: Preferred Term; PV: Polycythaemia Vera; RR25: Milzansprechrage, Reduktion des Milzvolumens um $\geq 25\%$ gegenüber Baseline (Response Rate); SAP: statistischer Analyseplan; SD: stabile Erkrankung (Stable Disease); SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfragen (Standardised MedDRA Queries); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: Während der Behandlung auftretendes unerwünschtes Ereignis (Treatment-Emergent Adverse Events); TSS: Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score); UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse; ULN: oberer Normwert; VAS: Visuelle Analogskala; WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

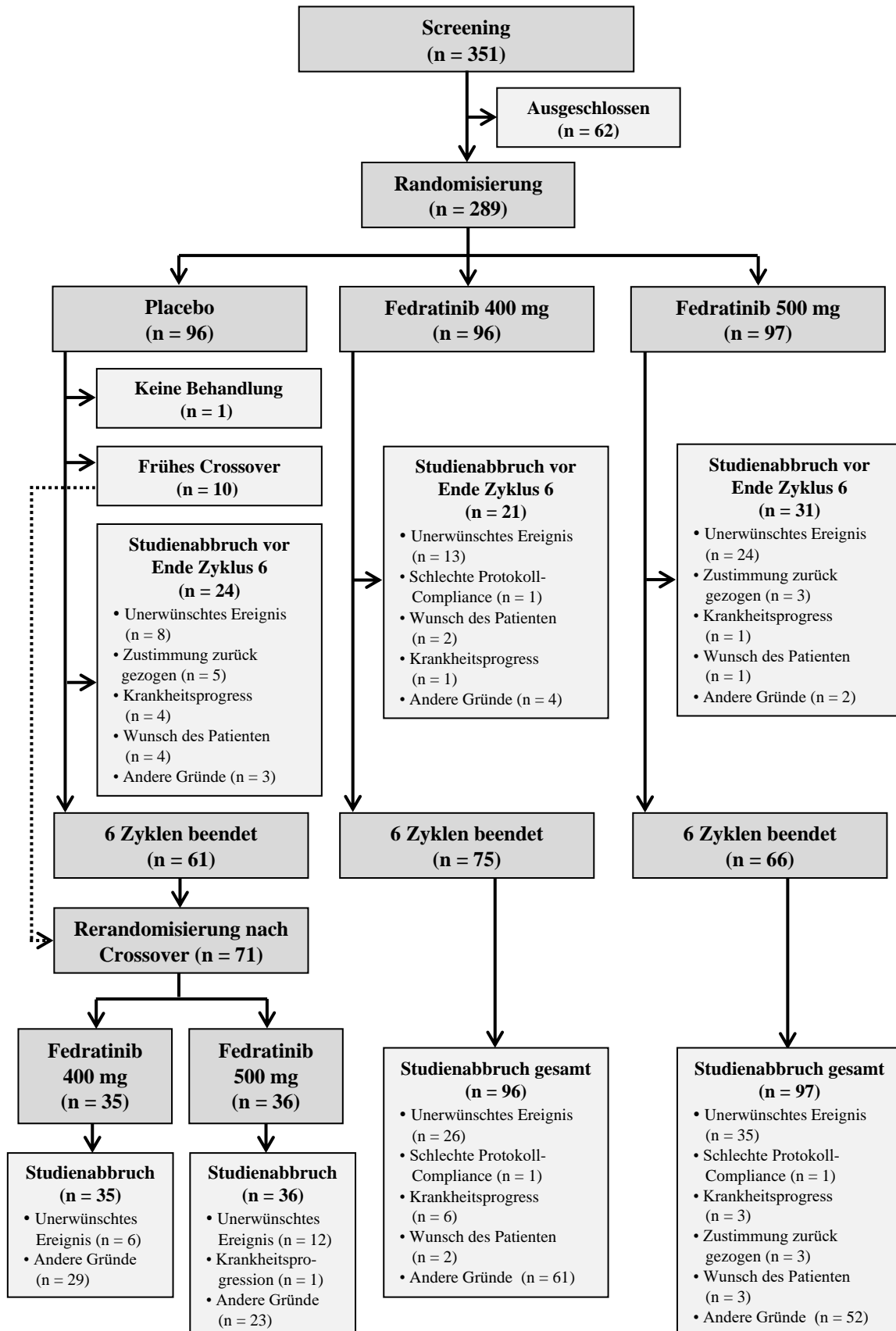


Abbildung 4-80: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie JAKARTA

Tabelle 4-100: Studiendesign und -methodik für Studie JAKARTA2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Titel und Zusammenfassung		
1	Titel und Zusammenfassung	Die Studie JAKARTA2 (ARD12181) ist eine multizentrische, offene, einarmige Phase-II-Studie zu Fedratinib (SAR302503) in Patienten mit aktueller Diagnose einer primären Myelofibrose (PMF), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose (Post-PV-MF) oder Post-Essentielle-Thrombozythämie-Myelofibrose (Post-ET-MF) mit Intermediär-1-Risiko mit Symptomen, Intermediärrisiko-2 oder Hochrisikostatus, die mit Ruxolitinib behandelt wurden.
Einleitung		
2	Wissenschaftlicher Hintergrund und Rationale	<p>Fedratinib ist ein oraler und selektiver Inhibitor der Janus-assoziierten Kinase 2 (JAK2). Durch die Inhibition von JAK2 wirkt Fedratinib der übermäßigen Aktivierung des JAK-STAT-Signalweges entgegen. Infolgedessen kann Fedratinib das bei der Myelofibrose typischerweise stark erhöhte Milzvolumen sowie die krankheitsbedingte Symptomlast signifikant reduzieren und damit die Lebensqualität verbessern). Ein besonderer therapeutischer Bedarf besteht für MF-Patienten, die nicht, unzureichend oder nicht mehr auf Ruxolitinib ansprechen oder eine Intoleranz gegenüber Ruxolitinib zeigen.</p> <p>Die Studie JAKARTA2 ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie zu Fedratinib in Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden und zum Studieneintritt die Diagnose einer PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit Intermediär-1-Risikostatus mit Symptomen, Intermediär-2- oder Hochrisikostatus aufweisen.</p> <p>Die Studienpopulation umfasste Patienten, die gemäß Beurteilung des Prüfarztes kein oder unzureichendes Ansprechen auf die vorherige Ruxolitinib-Behandlung zeigten oder eine Intoleranz entwickelt haben. Die Beurteilung des Prüfarztes wurde folgendermaßen im elektronischen Prüfbogen (eCRF) dokumentiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Resistenz: Fehlendes Ansprechen, Krankheitsprogress (Zunahme der Milzgröße während der Ruxolitinib-Behandlung), Verlust des Ansprechens zu jeglicher Zeit während der Ruxolitinib-Behandlung • Intoleranz: Hämatologische Toxizität (Anämie, Thrombozytopenie, andere), nicht-hämatologische Toxizität • Andere <p>Die Studie bestand aus einer Screening-Phase von bis zu 28 Tagen, einem etwa sechsmonatigen Behandlungszeitraum (sechs Zyklen zu je 28 Tagen; Fedratinib 400 mg/Tag) und einer Follow-up-Visite etwa 30 Tage nach der letzten Verabreichung von Fedratinib.</p> <p>Am 15.11.2013 verhängte die U. S. Food and Drug Administration (FDA) ein Moratorium („Clinical Hold“) wegen Verdachtsfällen der Wernicke-Enzephalopathie in mehreren klinischen Studien mit Fedratinib. Sanofi brach die Entwicklung von Fedratinib am 18.11.2013 ab. Gemäß Protokolländerung 4 beendeten alle Patienten daraufhin dauerhaft die Fedratinib-Behandlung. Alle Patienten, auch diejenigen, die zuvor die Behandlung abgebrochen hatten, erhielten die Möglichkeit einer Thiamin-Supplementierung für mindestens 90 Tage und wurden bezüglich der Sicherheit für 90 ± 3 Tage nach Beginn der Thiamin-Supplementierung nachbeobachtet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Probanden/Patienten Ein-/ Ausschluss- kriterien	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnose der PMF oder Post-PV-MF oder Post-ET-MF, gemäß den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO, World Health Organization) von 2008 und der internationalen Arbeitsgruppe für Myelofibrose-Forschung und -Behandlung (IWG-MRT). 2. Patienten, die zuvor wegen PMF oder Post-PV-MF oder Post-ET-MF oder PV oder ET für mindestens 14 Tage mit Ruxolitinib behandelt wurden (Behandlung unter 14 Tagen ist erlaubt, wenn Ruxolitinib wegen Unverträglichkeit oder Allergie abgesetzt wurde) und die Behandlung mindestens 14 Tage vor der ersten Dosis von Fedratinib abgebrochen haben. 3. Myelofibrose klassifiziert als Intermediärrisiko-1 oder Intermediärrisiko-2 oder Hochrisiko (Dynamic International Prognostic Scoring System, DIPSS). 4. Milzgröße ≥ 5 cm unter dem Rippenbogen, gemessen durch Palpation. 5. Männer und Frauen im Alter von mindestens 18 Jahren. 6. Unterzeichnete Einverständniserklärung. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) > 2 vor der ersten Dosis von Fedratinib am ersten Tag des ersten Zyklus 2. Folgende Laborwerte innerhalb von 14 Tagen vor dem Einsatz von Fedratinib: <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Neutrophilenzahl (ANC) $< 1,0 \times 10^9/l$ • Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$ • Serumkreatinin $> 1,5 \times$ oberer Normwert (ULN) • Serumamylase und -lipase $> 1,5 \times$ ULN 3. Patienten mit bekannter aktiver (akuter oder chronischer) Hepatitis A, B oder C und Träger von Hepatitis B und C. 4. Aspartataminotransferase (AST) oder Alaninaminotransferase (ALT) $\geq 2,5 \times$ ULN. 5. Gesamtbilirubin: <ul style="list-style-type: none"> • Ausschluss, wenn $\geq 3,0 \times$ ULN • Patienten mit einem Gesamtbilirubin zwischen $1,5$ und $3,0 \times$ ULN müssen ausgeschlossen werden, wenn die direkte Bilirubinfraktion ≥ 25 % der gesamten ausmacht. 6. Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung in der Krankheitsgeschichte (z. B. chronische alkoholbedingte Lebererkrankung, Autoimmunhepatitis, sklerosierende Cholangitis, primäre biliäre Zirrhose, Hämochromatose, nichtalkoholische Steatohepatitis). 7. Lebenserwartung < 6 Monate. 8. Patienten mit anderen vorherigen malignen Erkrankungen sind nicht geeignet, mit folgenden Ausnahmen: ausreichend behandelter Basalzell- oder Plattenepithel-Hautkrebs, Gebärmutterhalskrebs in situ

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder andere Krebsarten, bei denen der Patient mindestens 5 Jahre krankheitsfrei war.</p> <p>9. Fehlende Bereitschaft oder Fähigkeit, die geplanten Visiten, Behandlungspläne, Laboruntersuchungen und andere studienbezogene Prozesse zu erfüllen.</p> <p>10. Splenektomie.</p> <p>11. Jegliche Chemotherapie (z. B. Hydroxyurea), Therapie mit immunmodulatorischen Arzneimitteln (z. B. Thalidomid, Interferon-alpha), Angrelid, immunsuppressive Therapie, Kortikosteroide (> 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent), oder Behandlung mit Wachstumsfaktoren (z. B. Erythropoietin), oder Hormonen (z. B. Androgene, Danazol) innerhalb von 14 Tagen vor dem Einsatz von Fedratinib; Darbepoetin-Nutzung innerhalb von 28 Tagen vor dem Einsatz von Fedratinib. Die einzige erlaubte Chemotherapie ist Hydroxyurea innerhalb von einem Tag vor dem Einsatz von Fedratinib.</p> <p>12. Große Operation innerhalb von 28 Tagen oder Bestrahlung innerhalb von 6 Monaten vor dem Einsatz von Fedratinib.</p> <p>13. Begleitende Behandlung mit oder Nutzung von pharmazeutischen oder pflanzlichen Wirkstoffen, die als moderate oder starke Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) bekannt sind.</p> <p>14. Behandlung mit Aspirin mit einer Dosis > 150 mg/Tag innerhalb einer Woche.</p> <p>15. Aktive akute Infektion, die Antibiotika erfordert.</p> <p>16. Unkontrollierte Herzinsuffizienz (New York Heart Association Klassifikation 3 oder 4), Angina pectoris, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Koronar-/Nebenarterien-Bypassoperation, transitorische ischämische Attacke oder Lungenembolie innerhalb von 3 Monaten vor dem Einsatz von Fedratinib.</p> <p>17. Teilnahme an einer Studie mit einem Prüfmittel (Arzneimittel, Biologikum, Medizinprodukt) innerhalb von 30 Tagen vor dem Einsatz von Fedratinib, außer während einer behandlungsfreien Phase.</p> <p>18. Schwangere oder stillende Frauen.</p> <p>19. Gebärfähige Frauen, außer wenn während der Behandlung mit Fedratinib wirksame Verhütungsmethoden verwendet werden.</p> <p>20. Männer, die Partner einer gebärfähigen Frau sind, außer wenn sie bereit sind, während der Behandlung mit Fedratinib wirksame Verhütungsmethoden zu verwenden.</p> <p>21. Bekannte Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) oder durch das erworbene Immundefizienzsyndrom (AIDS) bedingte Krankheit.</p> <p>22. Schwere akute oder chronische medizinische, neurologische oder psychische Erkrankung oder Laboranomalie, die möglicherweise das mit der Studienteilnahme oder der Verabreichung von Fedratinib verbundene Risiko erhöht, den Einwilligungsprozess und/oder die Compliance mit den Studienanforderungen behindert oder die Auswertung der Studienergebnisse beeinträchtigt und nach Ansicht des Prüfarztes den Patienten ungeeignet für den Eintritt in diese Studie macht.</p> <p>23. Nicht in der Lage Kapseln zu schlucken.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>24. Vorliegen einer signifikanten gastrischen oder anderen Erkrankung, die die Absorption oraler Medikation behindern könnte.</p> <p>25. Patienten mit einer QTc-Verlängerung > 450 ms beim Screening oder vor der Verabreichung der Studienmedikation, oder Patienten, die begleitende Medikamente benötigen, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern (trifft nur auf Frankreich zu).</p> <p>Änderungen der Studiendurchführung</p> <p><u>Globale Protokolländerung 1</u> (23.02.2012)</p> <p>Nach dem Auftreten von reversiblen Leberversagen in einem in der Studie ARD11936 mit Fedratinib behandelten Patienten wurden häufigere Leberfunktionstests (ALT, AST und Bilirubin; gesamt und direkt) während der ersten drei Behandlungszyklen implementiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügung von Ausschlusskriterien, um Patienten mit Risiko für Anomalien beim Leberfunktionstest auszuschließen. • Bereitstellung klarer Anweisungen zu Dosisanpassungen bei Feststellung von Anomalien im Leberfunktionstest. • Klarstellung der Empfehlung im Abschnitt zur Begleitmedikation, während der Studie keine oralen Verhütungsmittel und Hormonersatztherapien anzuwenden, die Östrogen (Ethinylestradiol) und Progesteron (Levonorgestrel) enthalten. <p><u>Lokale (Frankreich) Protokolländerung 2</u> (29.02.2012)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bereitstellung klarer Anweisungen zu Dosisanpassungen im Fall der Detektion von EKG-Abnormalitäten vom Grad 4 und für EKG-Untersuchungen im Fall der Detektion eines abnormalen EKGs (Grad ≥ 3 laut NCI-CTCAE Version 4.03). • Bereitstellung klarer Anweisungen zur EKG-Aufzeichnung • Spezifizierung, dass die in der lokalen Protokolländerung 1 für Frankreich gelisteten Ausschlusskriterien zu QTc nur für Frankreich bestehen bleiben, um die Anforderung der Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé zu erfüllen. <p><u>Globale Protokolländerung 3</u> (28.11.2012)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung der Fallzahl der Studie auf 70 Patienten, um ausreichende statistische Power (mindestens 90 %) für den Test der Ansprechraten über einen klinisch signifikanten Schwellenwert hinaus zu gewährleisten: Ansprechrate von 10 % für die Population mit Resistenz gegenüber anderen JAK-Inhibitoren; zusätzlich sollte die erhöhte Fallzahl adäquate Analysen für Subgruppen ermöglichen. • Durchführung einer Interimanalyse und Interimbericht, nachdem etwa ein Drittel der Patienten eingeschlossen war und drei Behandlungszyklen abgeschlossen hatte. • Änderung der sekundären und exploratorischen Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Milzansprechrates zu Zyklus 6, definiert als Anteil der Patienten mit Verringerung des Milzvolumens um ≥ 35 %

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gegenüber Baseline zu jeglichem Zeitpunkt bis Zyklus 6 (gemessen mittels MRT/CT-Scan), wurde durch die Milzansprechrates zum Ende von Zyklus 3 ersetzt.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Die prozentuale Änderung des Milzvolumens zum Ende der Zyklen 3 und 6 gegenüber Baseline (gemessen mittels MRT/CT-Scan) wurde hinzugefügt. ○ Die Milzansprechrates, definiert als Anteil der Patienten mit einer Verringerung des Milzvolumens um $\geq 25\%$ gegenüber Baseline zum Ende von Zyklus 3 (gemessen mittels MRT/CT-Scan) wurde hinzugefügt. ○ Die Anzahl der Zyklen (von sechs), in denen Patienten ein Milzansprechen laut Palpation zeigten, wurde durch die Anzahl der Zyklen (von sechs), in denen Patienten ein Milzansprechen laut Palpation (Verringerung der Milzgröße um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline) ersetzt. <ul style="list-style-type: none"> ● Erweiterung der Studie um den Einschluss von Patienten, die nach dem Erhalt einer Ruxolitinib-Behandlung für weniger als 14 Tage eine Unverträglichkeit oder Allergie gegenüber Ruxolitinib aufweisen. ● Erweiterung der zu untersuchenden Population um den Einschluss von Patienten, die als Intermediär-1-Risiko mit Symptomen klassifiziert werden. ● Wechsel vom IPSS zum DIPSS für die Hoch-/Intermediär-Risikoklassifizierung der Myelofibrose (für die Einschlusskriterien). <p><u>Globale Protokolländerung 4 (27.11.2013)</u></p> <p>Sanofi beendete das Entwicklungsprogramm von Fedratinib am 18.11.2013. Alle Patienten brachen dauerhaft die Behandlung mit Fedratinib ab und alle Patienten (einschließlich jener, die zuvor die Studie abgebrochen hatten) hatten die Möglichkeit, eine Thiamin-Supplementierung für 90 Tage zu erhalten, und wurden über die Dauer des Zeitraums der Thiamin-Supplementierung bezüglich der Sicherheit nachverfolgt.</p>
4	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Alle Studienteilnehmer wurden mit Fedratinib behandelt.</p> <p>Fedratinib wurde von den Patienten oral einmal täglich in direkt aufeinanderfolgenden 28-Tage-Zyklen mit einer Startdosierung von 400 mg auf leeren Magen (eine Stunde vor oder zwei Stunden nach dem Essen) jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit eingenommen.</p> <p>Im Falle eines fehlenden adäquaten Milzansprechens (Verringerung der Milzgröße um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline, bestimmt mittels Palpation) und in Abwesenheit einer unzumutbaren Medikamententoxizität (Thrombozytopenie oder Anämie von NCI-CTCAE-Grad 4, nicht-hämatologische Toxizität von Grad ≥ 3 oder periphere Neuropathie von Grad ≥ 2) konnte die Fedratinib-Dosierung nach dem Ende von Zyklus 2 und 4 in 100-mg/Tag-Schritten auf bis zu 600 mg/Tag erhöht werden. Wenn bei einem Patienten eine Toxizität auftrat, sollte die Fedratinib-Dosis schrittweise bis zu einem Minimum von 200 mg/Tag reduziert werden. Die Dosisitration und die Zuteilung von Fedratinib erfolgte über ein Interactive Voice Response System (IVRS).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Nach sechs Zyklen konnten die Patienten, die klinisch von Fedratinib profitierten, die Behandlung fortsetzen, bis ein Krankheitsprogress (definiert anhand der modifizierten IWG-MRT-Ansprechkriterien) oder eine unzumutbare Toxizität das Absetzen erforderte.
5	Studienziel	<p>Primäres Studienziel war die Untersuchung der Wirksamkeit von Fedratinib einmal täglich in MF-Patienten mit Intermediär-1-Risikostatus mit Symptomen, Intermediär-2- oder Hochrisikostatus, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, beurteilt anhand der Verringerung des Milzvolumens zum Ende von sechs Behandlungszyklen.</p> <p>Sekundäre Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auswirkung von Fedratinib auf MF-assoziierte Symptome, gemessen mittels modifizierter Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF), • Dauer des Milzansprechens, • Milzansprechens mittels Palpation am Ende von Zyklus 6, • Milzansprechens am Ende von Zyklus 3, • Auswirkung von Fedratinib auf die <i>JAK2</i>^{V617F}-Allellast, • Sicherheit und Verträglichkeit von Fedratinib in dieser Patientenpopulation • und die Untersuchung der Plasmakonzentrationen von Fedratinib für die Analyse der Pharmakokinetik (PK). <p>Exploratorische Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS) • Wirksamkeit anhand der Raten des kompletten Ansprechens (CR), des partiellen Ansprechens (PR), der klinischen Verbesserung, der stabilen Erkrankung, des Krankheitsprogresses (PD) und des Rezidivs gemäß den modifizierten Ansprechkriterien der International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT) • Milzansprechen definiert als $\geq 25\%$ Milzvolumenreduktion gegenüber Baseline • Dauer des Milzansprechens gemessen anhand der Anzahl der Zyklen (von sechs), in denen Patienten ein Milzansprechen laut Palpation zeigen • Dauer des Symptomansprechens gemessen anhand der Anzahl der Zyklen (von sechs), in denen Patienten ein Symptomansprechen laut modifiziertem MFSAF zeigen • Auswirkung von Fedratinib auf das Knochenmark hinsichtlich Zytogenetik, Zellularität, Blastenzahl und Grad der Retikulinfibrose • die Untersuchung der PK-Pharmakodynamik der Plasmaexposition von Fedratinib versus Milzvolumen, • die Untersuchung der Wirkung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30) und Patient's Global Impression of Change (PGIC)-Skala • Auswirkung von Fedratinib auf zusätzliche mit myeloproliferativen Neoplasien (MPN) assoziierte Symptome, gemessen mittels Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF) und Brief Fatigue Inventory (BFI)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Wirkung von Fedratinib auf JAK-STAT und andere Signalwege • Identifizierung tumorspezifischer Genmutationen und anderer molekularer Veränderungen, die möglicherweise mit dem Ansprechen auf oder der Resistenz gegen eine JAK2-gerichtete Therapie korrelieren könnten, mittels subtraktiver Mutationsanalyse.
6	Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt</p> <p>Milzansprechrage, definiert als der Anteil der Patienten mit $\geq 35\%$ Milzvolumenreduktion zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline, gemessen mittels MRT/CT.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Milzansprechrage am Ende von Zyklus 3, definiert als der Anteil der Patienten mit Milzvolumenreduktion um $\geq 35\%$ zum Ende von Zyklus 3 gegenüber Baseline, gemessen mittels MRT/CT • Dauer des Milzansprechens, gemessen mittels MRT/CT • Anteil der Patienten mit einer Verringerung der Milzgröße um $\geq 50\%$ zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline, bestimmt durch Palpation. • Prozentuale Änderung des Milzvolumens am Ende der Zyklen 3 und 6, gemessen mittels MRT/CT • Symptomansprechrage, definiert als Anteil der Patienten mit einer $\geq 50\%$igen Verringerung des TSS am Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline, gemessen mittels modifiziertem MFSAF. • Wirkung von Fedratinib auf die <i>JAK2^{V617F}</i>-Allellast. • Sicherheit und Verträglichkeit, bestimmt durch klinische, Labor-, EKG-, und Vitalparameter-Ereignisse; eingestuft anhand CTCAE v4.03. • Plasmakonzentration von Fedratinib. <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Visiten fanden während der ersten drei Zyklen alle zwei Wochen (± 3 Tage), zu Beginn der Zyklen 4 und 5 und zu Beginn und am Ende von Zyklus 6 statt. Eine Visite zum Therapieende erfolgte im Falle eines begründeten dauerhaften Studienabbruchs innerhalb einer Woche nach dem Studienabbruch. Außerdem fand eine Follow-up-Visite 30 Tage nach der letzten Fedratinib-Einnahme statt.</p> <p>Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn</p> <p>Bedingt durch Protokolländerung 4 (vom 27.11.2013), mit der die Studienbehandlung beendet wurde, wurde der finale Sanofi-SAP angepasst (11.06.2014), um die Analysen der Endpunkte im Vergleich zu den im Studienprotokoll festgelegten Endpunkten zu begrenzen. Im CSR sind zusätzliche Populationen und Analysen enthalten, um die mögliche Verzerrung zu berücksichtigen, die sich aus der administrativen Schließung des Fedratinib-Programms durch den ehemaligen Sponsor (Sanofi) ergeben haben könnte.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Nicht im finalen Sanofi-SAP definierte Populationen</u></p> <p>Die folgende Population wurde für die Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EORTC QLQ-C30-Analysepopulation: Alle behandelten Patienten, für die eine Baseline- und mindestens eine Post-Baseline-Auswertung des QLQ-C30-Fragebogens vorlag. <p><u>Analysen der Wirksamkeitsendpunkte</u></p> <p>Celgene-Impact analysierte die Wirksamkeitsdaten anhand des finalen Sanofi-SAP und für Analysen, die im Rahmen des CSR über die im finalen Sanofi-SAP genannten Analysen hinaus durchgeführt wurden, anhand des Celgene Supportive Statistical Document (vom 28. November 2018).</p> <p>Als Folge des vorzeitigen Abbruchs der Behandlung sollten gemäß dem finalen Sanofi-SAP statt aller im Protokoll aufgeführten Endpunkte nur der primäre Wirksamkeitsendpunkt, die Milzansprechrage (Verringerung des Milzvolumens um $\geq 35\%$), und bestimmte sekundäre Endpunkte (Symptomansprechrage, Milzansprechrage am Ende von Zyklus 3, Milzansprechrage laut Palpation am Ende von Zyklus 6 und prozentuale Änderung des Milzvolumens am Ende von Zyklus 3 und 6) analysiert werden. Außerdem wurde die Per-Protokoll-Population als primäre Analysepopulation verwendet. Die Per-Protokoll-Population umfasst alle behandelten Patienten mit auswertbarem Baseline- und mindestens einem auswertbarem Post-Baseline-MRT/CT-Scan des Milzvolumens und ohne bedeutende Protokollabweichungen, die das Wirksamkeitsergebnis beeinflussen könnten.</p> <p>Die Last-Observation-Carried-Forward (LOCF)-Methode war im Studienprotokoll und im endgültigen Sanofi-SAP geplant und wurde für die Analysen der Milzansprechrage zum Ende von Zyklus 6 verwendet.</p> <p><u>Unterstützende Wirksamkeitsanalysen:</u></p> <p>Gemäß dem finalen Sanofi-SAP wurden die Analysen der Milzansprechrage (primärer Endpunkt) und der prozentualen Änderung des Milzvolumens am Ende des Zyklus 6 (sekundärer Endpunkt) im CSR mit der LOCF-Methode und in der Per-Protokoll-Population durchgeführt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu bestätigen, wurden drei unterstützende Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Milzansprechen (Milzvolumenreduktion um $\geq 35\%$) zum Ende von Zyklus 6 ohne die LOCF-Methode in der Per-Protokoll-Population • Milzansprechen (Milzvolumenreduktion um $\geq 35\%$) zum Ende von Zyklus 6 mit der LOCF-Methode in der Intention-to-treat (ITT)-Population • Milzansprechen (Milzvolumenreduktion um $\geq 35\%$) zum Ende von Zyklus 6 ohne die LOCF-Methode in der ITT-Population <p>Für die Analysen der Milzansprechrage, die ohne die LOCF-Methode durchgeführt wurden, wurden die fehlenden Daten am Ende von Zyklus 6 nicht imputiert; daher wurden Patienten ohne eine Bewertung von Zyklus 6 als Non-Responder betrachtet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Im CSR-Addendum vom 14.12.2018 wurden zusätzlich die Kohorten 1 und 1 a ausgewertet, die im finalen SAP nicht vorgesehen waren:</u></p> <p>Da die Studie JAKARTA2 kurz nach der Zulassung von Ruxolitinib initiiert wurde, gab es zum damaligen Zeitpunkt keine gut etablierten Kriterien zur Definition von unzureichendem Ansprechen oder Intoleranz gegenüber Ruxolitinib. Die Patienten wurden nach Ermessen des Prüfarztes diesbezüglich klassifiziert und waren für die Studie geeignet, wenn sie für mindestens 14 Tage mit Ruxolitinib behandelt worden waren.</p> <p>Informationen zur Dauer der vorherigen Ruxolitinib-Behandlung und zum Ansprechen sowie zu unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit der vorherigen Ruxolitinib-Behandlung wurden dennoch im eCFR festgehalten.</p> <p>Im CSR-Addendum wurden zusätzlich die folgenden Patientenpopulationen analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 1: Alle Patienten mit fehlendem oder unzureichendem Ansprechen auf Ruxolitinib oder Intoleranz gegenüber Ruxolitinib. Die Kohorte 1 umfasste 79 der 97 in die JAKARTA2 eingeschlossenen Patienten. • Kohorte 1a: Patienten der Kohorte 1, die zum Zeitpunkt des Studienabbruchs entweder sechs Zyklen Fedratinib-Behandlung erhalten hatten oder die Fedratinib-Behandlung vor Zyklus 6 aus anderen Gründen als „Abbruch der Studie durch den Sponsor“ abbrachen. Die Kohorte 1a umfasste 66 der 97 in die JAKARTA2 eingeschlossenen Patienten. <p>Dabei galten die folgenden Kriterien, basierend auf Empfehlungen von Myelofibrose-Experten aus den USA und der Europäischen Union (Advisory-Board-Meeting vom 18.04.2018):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Resistenz gegenüber Ruxolitinib: Verringerung der Milzgröße um < 30% (oder Verringerung des Milzvolumens um < 10 %) am Ende der Ruxolitinib-Behandlung gegenüber Baseline und Nichterfüllung der Kriterien für ein Ansprechen unter Ruxolitinib-Behandlung. Patienten mussten mindestens 3 Monate mit Ruxolitinib behandelt worden sein. • Sekundäre Resistenz gegenüber Ruxolitinib: Verringerung der Milzgröße um < 30 % (oder Verringerung des Milzvolumens um < 10 %) am Ende der Ruxolitinib-Behandlung gegenüber Baseline nach einem initialen Ansprechen. Patienten mussten mindestens drei Monate mit Ruxolitinib behandelt worden sein. • Intoleranz gegenüber Ruxolitinib: Ruxolitinib-Behandlung für mindestens 28 Tage mit einer der folgenden Komplikationen: (i) Entwicklung einer Erythrozyten-Transfusionsabhängigkeit (≥ 2 Einheiten/Monat für 2 Monate), oder (ii) Toxizität, definiert als UE Thrombozytopenie, Anämie, Hämatome und/oder Blutungen von Grad ≥ 3 während der Ruxolitinib-Behandlung. <p>Ansprechen auf Ruxolitinib ist definiert als Verringerung des Milzvolumens um ≥ 35 % gegenüber Baseline bzw. Verringerung der Milzgröße um ≥ 50 % bei einer Baseline-Milzgröße > 10 cm oder nicht ertastbare Milz bei</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		einer Baseline-Milzgröße zwischen 5 und 10 cm (nicht bewertbar bei einer Baseline-Milzgröße < 5 cm).
7	Fallzahl	<p>In 42 Zentren in 10 Ländern wurde ein Screening von 127 Patienten durchgeführt. Davon erhielten 97 Patienten in 31 Zentren in 9 Ländern mindestens eine Dosis Fedratinib.</p> <p>Anzahl der Zentren in den einzelnen Ländern: Belgien (2), Deutschland (5), Frankreich (5), Italien (4), Kanada (1), Niederlande (3), Österreich (2), Spanien (3), Vereinigtes Königreich (1), USA (16).</p> <p>Bestimmung der Fallzahl:</p> <p>Unter der Annahme, dass der primäre Endpunkt, die Milzansprechrage, 25 % betrug, sollten 70 auswertbare Patienten mindestens 90 % Power mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 2,5 % liefern, um die Nullhypothese einer Ansprechrage $\leq 10\%$ zu testen.</p> <p>Basierend auf den Ergebnissen der Studie COMFORT-I waren etwa 60 % der Patienten, die Ruxolitinib erhielten, Non-Responder; daher sollten 60 % der 70 auswertbaren Patienten (d. h. 42) 80 % Power für den Test einer Milzansprechrage $\leq 10\%$ für die Subgruppe der Patienten liefern, die während den Ruxolitinib-Studien den primären Endpunkt des Milzansprechens nicht erreichten.</p> <p>Eine Interimanalyse war geplant, wenn etwa ein Drittel der Patienten eingeschlossen und drei Zyklen der Behandlung mit Fedratinib beendet wurde. Der entsprechende Bericht dient regulatorischen Zwecken.</p>
8	Zuordnungsmethode	Bedingt durch das offene und einarmige Studiendesign gab es keine spezielle Methode zur Zuteilung der Studienteilnehmer.
9	Verblindung	<p>Die Studie war nicht verblindet.</p> <p>Für die Begutachtung der MRT-/CT-Aufnahmen und zur Beurteilung des primären Endpunkts wurde ein unabhängiges Bewertungskomitee eingesetzt. Die Begutachtung von Bildern und klinischen Daten wurden unabhängig und getrennt von den Begutachtungen durch den Prüfarzt durchgeführt und die Bewertungen der Prüfarzte vor Ort oder anderer externer Gutachter wurden der zentralen Kommission nicht zur Verfügung gestellt. Die zentrale Kommission der Bildgebung war unabhängig vom Sponsor (Sanofi), seinen Beauftragten und den an der Studie beteiligten Zentren. Alle unabhängigen Gutachten waren gegenüber der Dosis des Studienmedikaments verblindet, um die Objektivität zu gewährleisten.</p>
10	Analyseeinheit	Kleinste Analyseeinheit. Einzelne Studienteilnehmer
11	Statistische Methoden zur Beurteilung der Zielkriterien	<p>Kontinuierliche Variablen wurden, wenn nicht anders angegeben, mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst: Anzahl der Beobachtungen (n), Mittelwert, Median, Standardabweichung (SD), Minimum, Maximum. Erstes (Q1) und drittes (Q3) Quartil konnten verwendet werden, wenn als notwendig erachtet. Diskrete (kategorische) Variablen wurden mittels Häufigkeiten und Prozentangaben zusammengefasst.</p> <p>Die Baseline wurde definiert als die letzte nicht-fehlende, auswertbare Untersuchung vor Therapiebeginn von Fedratinib, sofern nicht anders angegeben.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Folgende Studienpopulationen wurden für die Analysen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intention-To-Treat (ITT)-Population: Alle eingeschlossenen Patienten. • All-treated-Population: Eingeschlossene Patienten, die mindestens eine Dosis (selbst teilweise) der Studienmedikation eingenommen haben. • Per-Protokoll-Population: Behandelte Patienten mit auswertbarem Baseline- und mindestens einem auswertbaren Post-Baseline-MRT/CT-Scan des Milzvolumens und ohne bedeutende Protokollabweichungen, die das Wirksamkeitsergebnis beeinflussen könnten. • MFSAF-Analysepopulation: Behandelte Patienten mit einer auswertbaren Baseline-Untersuchung des modifizierten MFSAF-TSS und mindestens einer auswertbaren Post-Baseline-Untersuchung. • PK-Population: Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und auswertbare Medikationskonzentrationsdaten haben. • Thiamin-Supplementierung-Follow-up-Population: Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben und mindestens eine Thiamin-Dosis während des Follow-up-Zeitraums erhielten. <p>Analyse des primären Wirksamkeitseindpunkts</p> <p>Die Milzansprechrage und das 95%-Konfidenzintervall (KI) wurden für die PP-Population angegeben. Die LOCF-Methode wurde verwendet, um fehlende Werte des Milzvolumens am Ende von Zyklus 3 (Zyklus 4 Tag 1) zu imputieren, mit Ausnahme von Patienten, die vor Ende von Zyklus 6 aufgrund von Krankheitsprogress abgebrochen haben. Der Chi-Quadrat-Test zur Testung der Nullhypothese (Milzansprechrage ≤ 10 %) wurde aufgrund des vorzeitigen Abbruchs der Studie nicht durchgeführt.</p> <p>Es wurden drei unterstützende Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Milzansprechrage zum Ende von Zyklus 6 ohne die LOCF-Methode in der PP-Population • Milzansprechrage zum Ende von Zyklus 6 mit der LOCF-Methode in der ITT-Population • Milzansprechrage zum Ende von Zyklus 6 ohne die LOCF-Methode in der ITT-Population <p>Analyse der sekundären Wirksamkeitseindpunkte</p> <p><u>Milzansprechrage gemäß MRT/CT zum Ende von Zyklus 3</u></p> <p>Die Analysen der Milzansprechrage zum Ende von Zyklus 3 wurden gemäß finalem Sanofi-SAP in der PP-Population und zusätzlich in der ITT-Population durchgeführt.</p> <p><u>Prozentuale Änderung des Milzvolumens zum Ende der Zyklen 3 und 6</u></p> <p>Die zusammenfassende Statistik und das 95%-KI wurden für die prozentuale Änderung des Milzvolumens zum Ende der Zyklen 3 und 6 gegenüber Baseline (gemessen mittels MRT/CT-Scan) ermittelt. Die Analysen wurden anhand der PP-Population durchgeführt.</p>

	<p><u>Milzansprechrates gemäß Palpation zum Ende von Zyklus 6</u></p> <p>Die Milzansprechrates laut Palpation zum Ende von Zyklus 6 und das 95%-KI wurden für die ITT-Population ermittelt. Zusätzlich zu den im finalen Sanofi-SAP definierten Analysen wurde die Milzansprechrates laut Palpation zum Ende von Zyklus 3 analysiert.</p> <p><u>Symptomansprechrates</u></p> <p>Die Analysen der MFSAF-Daten wurden anhand der MFSAF-Analysepopulation durchgeführt. Der Anteil der Patienten mit vorliegenden und verwertbaren Angaben zum modifizierten MFSAF wurde pro Zyklus bis zum Ende von Zyklus 6 zusammengefasst.</p> <p>Es wurde eine deskriptive Zusammenfassung der einzelnen Symptom-Scores und des TSS bei jedem Zyklus bis zu Zyklus 6 sowie der Änderungen gegenüber Baseline dargestellt.</p> <p>Die folgenden Zusammenfassungen für die einzelnen Symptomskalen und den TSS wurden im CSR dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rücklaufquote pro Zyklus • Symptomansprechrates mit 95%-KI am Ende von Zyklus 6 für alle Patienten und diejenigen, die nach Einschätzung des Prüfarztes gegen Ruxolitinib resistent oder intolerant sind • Symptomansprechrates mit 95%-KI am Ende von Zyklus 6 für Probanden mit Baseline-Thrombozytenzahl < oder $\geq 100 \times 10^9/l$ • TSS und prozentuale Änderung gegenüber Baseline bis zum Zyklus 6 • Individuelle Symptom-Scores und prozentuale Änderung gegenüber Baseline bis zum Zyklus 6 <p>Die im finalen Sanofi-SAP nicht definierten Analysen Symptomansprechrates (95%-KI) am Ende von Zyklus 3 sowie am Ende von Zyklus 6 sind ebenfalls im CSR dargestellt.</p> <p>Analyse der exploratorischen Wirksamkeitsendpunkte</p> <p>Gemäß dem finalen Sanofi-SAP sollten keine exploratorischen Endpunkte analysiert werden. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde zusätzlich ausgewertet.</p> <p>Analyse der Sicherheitsdaten</p> <p>Die Sicherheitsanalysen waren deskriptiv.</p> <p>Eine deskriptive Zusammenfassung wurde für zusätzliche Sicherheitsdaten erstellt, die vom Ende des TEAE-Zeitraums (definiert als innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Fedratinib-Dosis) bis zum Ende des zusätzlichen 90-tägigen Follow-up-Zeitraums berichtet wurden. Die folgenden fünf Zeiträume wurden unterschieden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeitraum vor der Behandlung (Pre-Treatment Period): Zeit zwischen Unterzeichnen der Einwilligungserklärung und der ersten Dosis Fedratinib • Behandlungszeitraum (On-Treatment Period): Zeit zwischen der ersten Dosis Fedratinib und 30 Tage nach der letzten Dosis Fedratinib
--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Zeitraum nach der Behandlung (Post-Treatment Period): ab Tag 31 nach der letzten Fedratinib-Dosis bis zum Ende des Thiamin-Supplementierungs-Zeitraums • Thiamin-Supplementierungs-/Follow-up-Zeitraum (Thiamine Supplementation/Follow-up Period): Zeitraum entweder ab dem Ende des Behandlungszeitraums (d. h., ab Tag 31 nach der letzten Dosis Fedratinib) oder ab dem Datum der ersten Thiamin-Supplementierung im 90-tägigen Beobachtungszeitraum – je nachdem, was später war – bis zum Ende des Beobachtungszeitraums. Datum der ersten Thiamin-Dosis am oder nach dem 8. November 2013. • Studienzeitraum (On-Study Period): Zeit von der ersten Dosis Fedratinib bis zum Ende der Studie (letzte Protokoll-definierte Visite oder Auflösung/Stabilisierung aller UE und SUE mit präspezifizierter Überwachung). <p>Der Schwerpunkt der Berichterstattung von UEs lag auf den TEAE. Wenn ein Zeitpunkt des UE-Beginns (Auftreten, Verschlimmerung oder Schweregrad) unvollständig war, wurde ein Imputationsalgorithmus verwendet, um die UE als TEAE oder Post-Behandlungs-UE zu klassifizieren. Dieser Algorithmus ist konservativ und klassifizierte ein UE als TEUE, sofern keine endgültigen Informationen dazu vorlagen, dass es sich um ein Post-Behandlungs-UE handelte. Einzelheiten zur Klassifizierung von UEs mit fehlenden oder partiellen Daten zum Auftreten sind im finalen Sanofi-SAP enthalten.</p> <p><u>Subgruppenanalysen:</u></p> <p>In der Per-Protocol-Population wurden Subgruppenanalysen des primären Endpunkts Milzansprechrates (Verringerung der Milzgröße um $\geq 35\%$) zum Ende von Zyklus 6 unter Verwendung der LOCF-Methode durchgeführt. Zusammenfassungen der Milzansprechrates und des 95%-KI wurden für folgende Variablen bestimmt: Alter, ethnische Zugehörigkeit, Geschlecht, ECOG-Performance-Status, Myelofibrose-Klassifikation, Milzvolumen zur Baseline, Risikokategorie, Mutationsprofil und Hämoglobinwert zur Baseline.</p> <p>Subgruppenanalysen der primären und der sekundären Endpunkte wurden auch für Ruxolitinib-resistente Patienten gegenüber Patienten mit Ruxolitinib-Intoleranz und für Patienten in Abhängigkeit vom Thrombozyten-Spiegel durchgeführt, sowohl in der PP- als auch in der ITT-Population.</p> <p>Außerdem wurde eine Analyse in Abhängigkeit der maximalen Fedratinib-Dosis (400 mg, 500 mg oder 600 mg) durchgeführt.</p> <p>Änderungen der geplanten Analysen</p> <p>Aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Studie wurde ein Teil der präspezifizierten Ziele und Endpunkte nicht in die Analysen eingeschlossen und der SAP wurde entsprechend angepasst.</p> <p><u>Hauptänderungen der geplanten Analysen im finalen Sanofi-SAP</u> (11.06.2014)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Nur die Analysen der folgenden Wirksamkeits-, pharmakokinetischen und pharmakogenomischen Endpunkte wurden geplant:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Primärer Endpunkt: Milzansprechrage zum Ende von Zyklus 6, definiert als der Anteil der Patienten mit einer Verringerung des Milzvolumens um $\geq 35\%$ zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline (gemessen mittels MRT/CT). • Sekundärer Endpunkt: Milzansprechrage zum Ende von Zyklus 3, definiert als Anteil der Patienten mit einer Verringerung des Milzvolumens um $\geq 35\%$ zum Ende von Zyklus 3 gegenüber Baseline (gemessen mittels MRT/CT). • Sekundärer Endpunkt: Anteil der Patienten mit einer Verringerung der Milzgröße um $\geq 50\%$ laut Ertasten zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline. • Sekundärer Endpunkt: Prozentuale Änderung des Milzvolumens zum Ende der Zyklen 3 und 6 gegenüber Baseline (gemessen mittels MRT/CT). • Sekundärer Endpunkt: Symptomansprechrage, definiert als Anteil der Patienten mit einer Verringerung des Gesamtsymptomscores (TSS) um $\geq 50\%$ zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline. Die Symptomansprechrage sollte in der MFSAF-Analysepopulation durchgeführt werden (behandelte Patienten, für die ein Baseline-Wert sowie mindestens ein Wert nach Baseline vorlag). • Der sekundäre Endpunkt der Auswertung der Biomarker (Wirkung von Fedratinib auf die <i>JAK2^{V617F}</i>-Allellast) sollte nicht analysiert werden. • Exploratorische Endpunkte wurden nicht analysiert. • Die Wirksamkeit wurde auch anhand der Resistenz oder Unverträglichkeit der Patienten gegenüber Ruxolitinib gemäß Bewertung des Prüfarztes zusammengefasst. <p><i>Analysepopulation für die Milzansprechrage:</i></p> <p>Um das Milzansprechen in Patienten mit auswertbaren Baseline- und Post-Baseline-Messungen auszuwerten, wurde die Per-Protokoll-Population als primäre Analysepopulation verwendet.</p> <p><i>Thiamin-Supplementierung:</i></p> <p>Folgende Punkte im Zusammenhang mit der Thiamin-Supplementierung und der Nachverfolgung der Sicherheit wurden ergänzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Follow-up-Population • Follow-up-Zeitraum • Follow-up-UE einschließlich Follow-up-Tode • Zusammenfassung der Thiamin-Exposition während des Follow-up-Zeitraums • Thiamin- und Magnesiumspiegel während des Follow-up-Zeitraums
Resultate		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-	Siehe Flow-Chart (Abbildung 4-81).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Insgesamt wurden 97 Patienten in die Studie eingeschlossen und behandelt. Die Behandlung wurde bei allen 97 Patienten abgebrochen.
13	Zeitraum der Studienaufnahme und der Nachbeobachtung	Studieneinschluss: 08.05.2012 – 29.08.2013 Erste Visite des ersten Patienten: 30.04.2012 Letzte Verabreichung von Fedratinib: 10.12.2013 Letzte Visite des letzten Patienten: 07.05.2014 Am 15.11.2013 verhängte die FDA ein Moratorium („Clinical Hold“) wegen Verdachtsfällen der Wernicke-Enzephalopathie in mehreren klinischen Studien mit Fedratinib. Der Sponsor Sanofi stellte die klinische Entwicklung von Fedratinib am 18.11.2013 ein. Die Studie musste daraufhin abgebrochen werden. Zum Zeitpunkt des Studienabbruchs befanden sich 63 Patienten in Behandlung und 23 Patienten im Sicherheits-Follow-up. Für 81 Patienten wurden eine Thiaminsupplementierung und ein Sicherheits-Follow-up initiiert.
14	Charakteristika der Studienteilnehmer zu Studienbeginn	Siehe Tabelle 4-67.
15	Äquivalenz der Gruppen zu Studienbeginn (Baseline)	Es fand keine Einteilung in Gruppen statt (einarmige Studie).

a: nach TREND 2004.

AIDS: Erworbenes Immundefizienzsyndrom (Acquired Immunodeficiency Syndrome); ALT: Alaninaminotransferase; ANC: Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count); AST: Aspartataminotransferase; BFI: Brief Fatigue Inventory; CI: Klinische Verbesserung (Clinical Improvement); CR: Komplettes Ansprechen (Complete Remission); CSR: Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report); CT: Computertomografie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CYP: Cytochrom P450; DIPSS: Dynamic International Prognostic Scoring System; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronischer Prüfbogen (Electronic Case Report Form); EKG: Elektrokardiogramm; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; ET: Essentielle Thrombozythämie; FDA: Food and Drug Administration; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; HR: Hazard-Ratio; IPSS: International Prognostic Scoring System; ITT: Intention To Treat; IVRS: Interactive Voice Response System; IWG-MRT: International Working Group Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment; JAK: Janus-assoziierte Kinase; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities); MF: Myelofibrose; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MPN-SAF: Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; MRT: Magnetresonanztomographie; NCI: National Cancer Institute; OR: Odds-Ratio; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PD: Pharmakodynamik; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PK: Pharmakokinetik; PMF: Primäre Myelofibrose; Post-ET-MF: Post-Essentielle-Thrombozythämie-Myelofibrose; Post-PV-MF: Post-Polycythaemia-Vera-Myelofibrose; PR: Partielles Ansprechen (Partial Remission); PT: Preferred Term; PV: Polycythaemia Vera; SAP: statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfragen (Standardised MedDRA Queries); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: Während der Behandlung auftretendes unerwünschtes Ereignis (Treatment-Emergent Adverse Events); TSS: Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score); UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse; ULN: oberer Normwert; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); VAS: Visuelle Analogskala; WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

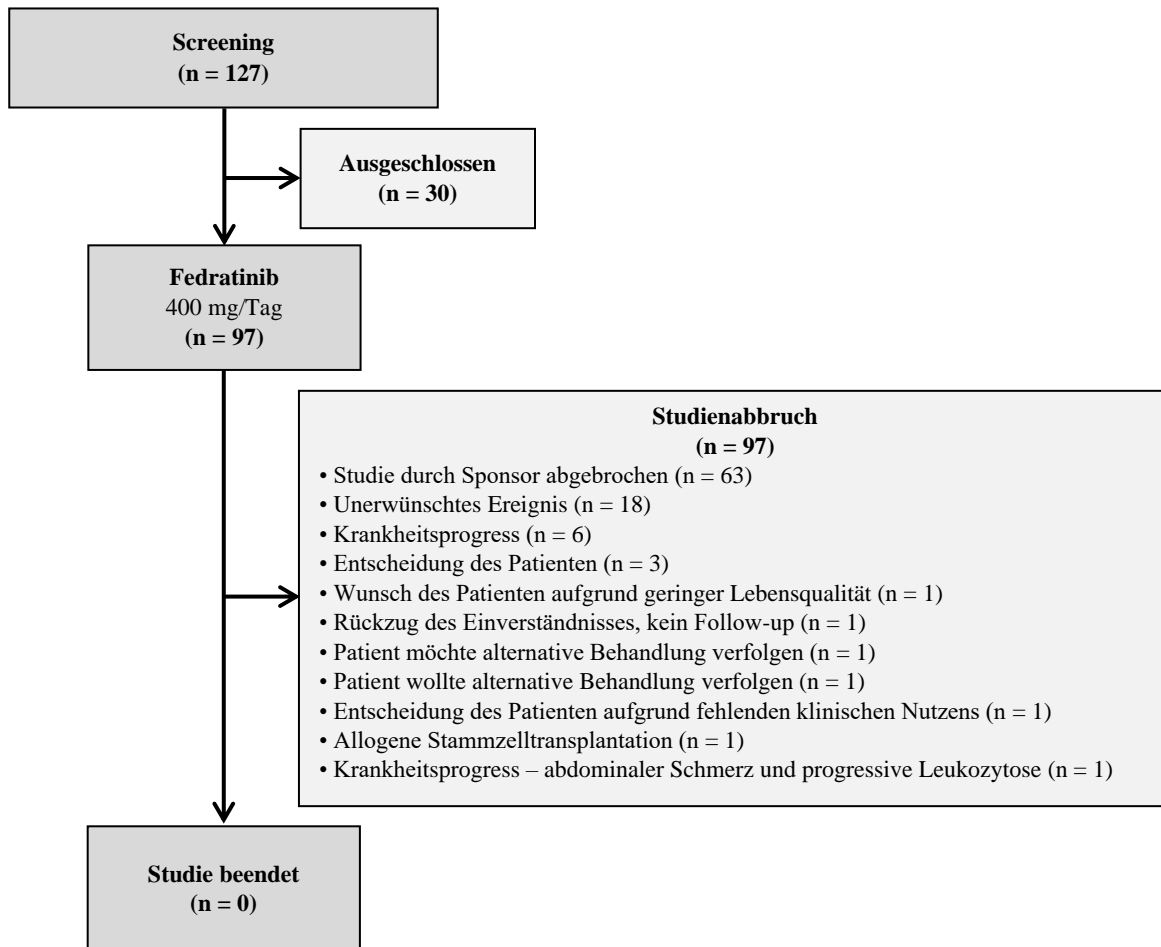


Abbildung 4-81: Flow-Chart gemäß TREND für die Studie JAKARTA2

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-101: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie JAKARTA

Studie: JAKARTA

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht: Celgene Corp. 2018b	A
Publikation: Pardanani et al. 2015	B
Studienregister-/Studienergebnisdatenbank-Einträge: clinicaltrials.gov NCT01437787 (clinicaltrials.gov 2011); EudraCT 2011-001897-25 (EUCTR 2011), WHO-ICTRP 2011a	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

JAKARTA ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, dreiarmige Phase-III-Studie.

A, B, C

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierungssequenz wurde mit einem Interactive Voice Response System (IVRS) erzeugt.

A

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mit einem IVRS.

A

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten waren über die gesamte Studiendauer gegenüber ihrer Behandlung verblindet.

A, B, C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden Personen waren über die gesamte Studiendauer gegenüber der Behandlung verblindet.

A, B, C

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan (SAP) vor. Die ergebnisunabhängige Berichterstattung ist damit gewährleistet.

A

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie JAKARTA ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, dreiarmlige Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1 mittels Interactive Voice Response System. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die verdeckte Gruppenzuteilung waren damit gewährleistet. Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren über die gesamte Studiendauer verblindet; die Verblindung durfte nur im Notfall aufgehoben werden. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt. Es wurden alle in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet. Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotential der Studie JAKARTA wird daher als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sämtliche an der Studie beteiligten Personen waren verblindet.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse wurden alle Patienten der Sicherheitspopulation eingeschlossen, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor.

A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in der Studie JAKARTA als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. In die Analyse wurden alle Patienten der Sicherheitspopulation eingeschlossen, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnis-unabhängig. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt Morbidität: Milz- und Symptomansprechen*Operationalisierungen Milzansprechrates (primäre Analyse), Milzgröße (Palpation): Ansprechrates in der Milzgröße und Ansprechen gemäß modifizierten IWG-MRT-Kriterien:***1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sämtliche an der Studie beteiligten Personen waren verblindet.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.

Der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingingen, liegt über 95 %

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor.

A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf weitere Verzerrungsaspekte vor.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingingen, liegt über 95 %. Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Für die Operationalisierungen zum Milzansprechen anhand von Milzvolumen und Milzgröße, zum Ansprechen gemäß modifizierten IWG-MRT-Kriterien und zum Symptomanprechen liegen keine Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte vor.

Endpunkt Morbidität: Milz- und Symptomansprechen

Operationalisierungen Symptomansprechrates (primäre Analyse), Milzvolumen (Prozentuale Veränderung des Milzvolumens), Symptome (modifizierter MFSAF), Symptomlast (MPN-SAF) und Fatigue (BFI):

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sämtliche an der Studie beteiligten Personen waren verblindet.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.

Der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt unter 95 %.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor.

A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf weitere Verzerrungsaspekte vor.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population, der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt jedoch unter 95 %. Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Für die Operationalisierungen zum Milzansprechen anhand von Milzvolumen und Milzgröße, zum Ansprechen gemäß modifizierten IWG-MRT-Kriterien und zum Symptomansprechen liegen keine Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotential wird als hoch eingestuft.

Endpunkt Morbidität: Gesundheitszustand

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sämtliche an der Studie beteiligten Personen waren verblindet.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die primäre Analyse (Time-to-Event-Analyse) erfolgte auf Grundlage der ITT-Population, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt jedoch unter 95 %, sodass ein hohes Verzerrungspotential nicht ausgeschlossen werden kann.

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor.

A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte vor.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Die primäre Analyse (Time-to-Event-Analyse) erfolgte auf Grundlage der ITT-Population, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt jedoch unter 95 %, sodass ein hohes Verzerrungspotential nicht ausgeschlossen werden kann. Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird als hoch eingestuft.

Endpunkt Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sämtliche an der Studie beteiligten Personen waren verblindet.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse wurden alle Patienten der Sicherheitspopulation eingeschlossen, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor.

A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in der Studie JAKARTA als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet. In die Analyse wurden alle Patienten der Sicherheitspopulation eingeschlossen, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnis-unabhängig. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird daher als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-102: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie JAKARTA2

Studie: JAKARTA2**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht: Celgene Corp. 2018a	A
Publikationen: Harrison et al. 2017c, Harrison et al. 2020b	B
Studienregister-/Studienergebnisdatenbank-Eintrag: clinicaltrials.gov NCT01523171 (clinicaltrials.gov 2012); Eudra-CT 2011-005226-21 (EUCTR 2012); WHO-ICTRP 2011b	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

 JAKARTA2 ist eine multizentrische, einarmige, offene Phase-II-Studie.

 A, B, C

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 JAKARTA2 ist eine einarmige Studie und umfasst somit nur eine Behandlungsgruppe.

 A, B, C

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

JAKARTA2 ist eine einarmige Studie und umfasst somit nur eine Behandlungsgruppe.
Prognostisch relevante Faktoren der Myelofibrose wurden im Rahmen der Ein-/
Ausschlusskriterien adäquat berücksichtigt.

A, B, C

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren nicht verblindet. Alle Patienten wurden mit Fedratinib behandelt.

A, B, C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden Personen waren nicht verblindet. Alle Patienten wurden mit Fedratinib behandelt.

A, B, C

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan (SAP) vor. Die ergebnisunabhängige Berichterstattung ist damit gewährleistet.

A

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da die Studie JAKARTA2 keine RCT ist, kann entsprechend den Dossievorgaben keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotentials vorgenommen werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet (offene, einarmige Studie).

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse wurden alle Patienten der Sicherheitspopulation eingeschlossen, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor.

A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf weitere Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da die Studie JAKARTA2 keine RCT ist, kann entsprechend den Dossievorgaben keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotentials vorgenommen werden.

Endpunkt Morbidität: Milz- und Symptomansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

JAKARTA2 ist eine offene, einarmige Studie. Die Endpunkterheber waren für alle Endpunkte, die nicht auf MRT-/CT-Aufnahmen basieren, nicht verblindet.Operationalisierungen Milzansprechen (Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ gegenüber Baseline) und Milzvolumen (prozentuale Veränderung gegenüber Baseline): Die Auswertung erfolgte anhand von MRT-/CT-Aufnahmen, die zentral in verblindeter Weise begutachtet wurden. Für diese Operationalisierungen war der Endpunkterheber somit verblindet.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Operationalisierungen Milzansprechrates (primäre Analyse), Milzgröße (Palpation): Ansprechrates in der Milzgröße

ja unklar nein

Operationalisierungen Symptomansprechrates (primäre Analyse), Milzvolumen (Prozentuale Veränderung des Milzvolumens), Symptome (modifizierter MFSAF), Symptomlast (MPN-SAF) und Fatigue (BFI)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.

Der Anteil der Patienten, die in die Analyse eingehen, liegt für die Operationalisierungen Milzansprechrates (primäre Analyse) und Milzgröße (Palpation) über 95 %, für die übrigen Operationalisierungen – Symptomansprechrates (primäre Analyse), Milzvolumen (Prozentuale Veränderung des Milzvolumens), Symptome (modifizierter MFSAF), Symptomlast (MPN-SAF) und Fatigue (BFI) – unter 95 %.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor.

A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf weitere Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da die Studie JAKARTA2 keine RCT ist, kann entsprechend den Dossievorgaben keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotentials vorgenommen werden.

Endpunkt Morbidität: Gesundheitszustand

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die primäre Analyse (Time-to-Event-Analyse) erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor.

A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte vor.

A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da die Studie JAKARTA2 keine RCT ist, kann entsprechend den Dossievorgaben keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotentials vorgenommen werden.

Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die primäre Analyse (Time-to-Event-Analyse) erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor.

A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte vor.

A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da die Studie JAKARTA2 keine RCT ist, kann entsprechend den Dossievorgaben keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotentials vorgenommen werden.

Endpunkt Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse wurden alle Patienten der Sicherheitspopulation eingeschlossen, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor.

A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da die Studie JAKARTA2 keine RCT ist, kann entsprechend den Dossievorgaben keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotentials vorgenommen werden.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Analysen

In Anhang 4-G sind weitere Auswertungen für die Studien JAKARTA und JAKARTA2 dargestellt.

JAKARTA**JAKARTA, Endpunkt Morbidität: Milz- und Symptomansprechen****Milzvolumen (MRT/CT): Prozentuale Veränderung des Milzvolumens**

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Milzvolumen: Prozentuale Veränderung des Milzvolumens gegenüber Baseline aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Fedratinib 400 mg			Placebo			Fedratinib 400 mg vs. Placebo	
N	MW (SD) zu Studien- beginn	LS-Mean (SE) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LS-Mean (SE) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	Unterschied LS- MWD [95-%-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95-%-KI]
Prozentuale Veränderung des Milzvolumens zum Ende von Zyklus 3 (Woche 12) gegenüber Baseline							
82	2700,11 (1342,15)	-33,83 (1,90)	70	2689,84 (1283,24)	10,29 (2,05)	-44,11 [-49,64; -38,59] < 0,0001	-2,55 [-2,98; -2,13]
Prozentuale Veränderung des Milzvolumens zum Ende von Zyklus 6 (Woche 24) gegenüber Baseline							
75	2624,32 (1233,82)	-35,59 (2,21)	58	2835,26 (1542,59)	10,29 (2,51)	-45,88 [-52,49; -39,27] < 0,0001	-2,39 [-2,84; -1,94]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, für die ein Wert zu Baseline und zum jeweiligen Zeitpunkt vorlag.							
KI = Konfidenzintervall; LS-Mean = Kleinste-Quadrate Mittelwert; LS-MWD = Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; SE = Standardfehler (Standard Error); SD = Standardabweichung; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g. Quelle: Celgene 2021d							

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Milzvolumen: Prozentuale Veränderung des Milzvolumens gegenüber Baseline (MMRM) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Fedratinib 400 mg			Placebo			Fedratinib 400 mg vs. Placebo	
N	MW (SD) zu Studien- beginn	LS-Mean (SE) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LS-Mean (SE) Verände- rung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	Unterschied LS- MWD [95-%-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95-%-KI]
Prozentuale Veränderung des Milzvolumens gegenüber Baseline, MMRM-Analyse							
85	2712,88 (1322,71)	-34,63 (1,45)	73	2761,99 (1423,29)	10,28 (1,60)	-44,91 [-49,16; -40,65] < 0,0001	-3,30 [-3,78; -2,82]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.							
Anz. = Anzahl; KI = Konfidenzintervall; LS-Mean = Kleinste-Quadrate Mittelwert; MMRM = gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW = Mittelwert; SE = Standardfehler. Quelle: Celgene 2021d							

Symptomansprechen (modifizierter MFSAF): Rücklaufquoten

Tabelle 4-105: Anzahl und Anteil der Patienten mit Erhebung des modifizierten MFSAF je Zeitpunkt aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Fedratinib 400 mg n/N (%) ^a	Placebo n/N (%) ^a
Baseline ^b	91/96 (94,8)	85/96 (88,5)
Zyklus 2, Tag 1	89/93 (95,7)	83/92 (90,2)
Zyklus 3, Tag 1	86/91 (94,5)	82/86 (95,3)
Zyklus 4, Tag 1	79/87 (90,8)	71/77 (92,2)
Zyklus 5, Tag 1	82/85 (96,5)	65/74 (87,8)
Zyklus 6, Tag 1	76/80 (95,0)	60/71 (84,5)
Ende von Zyklus 6	75/78 (96,2)	56/71 (78,9)
a: Anzahl der auswertbaren Patienten (n) / Anzahl der Patienten mit erwartbarer Erhebung (N), Anteil der auswertbaren Patienten (%).		
b: Patienten in der 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).		
Quelle: eigene Berechnung		

Symptomansprechen (modifizierter MFSAF): Veränderung gegenüber Baseline

Tabelle 4-106: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung im Gesamtsymptomscore (TSS) und den Einzelkomponenten des modifizierten MFSAF gegenüber Baseline (ANCOVA) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Fedratinib 400 mg				Placebo				Fedratinib 400 mg vs. Placebo	
	N	Pat. mit Imputationen (%)	MW (SD) zu Baseline	LS-Mean (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	Pat. mit Imputationen (%)	MW (SD) zu Baseline	LS-Mean (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
TSS, Änderung über die Zeit (ANCOVA)										
Zyklus 2, Tag 1	86	0	17,56 (13,53)	-4,92 (0,67)	76	0	14,72 (11,95)	0,54 (0,72)	-5,46 [-7,41; -3,51] < 0,0001	-0,43 [-0,72; -0,13]
Zyklus 3, Tag 1	89	6 (6,74)	17,56 (13,53)	-6,61 (0,88)	82	9 (10,98)	14,72 (11,95)	0,45 (0,92)	-7,06 [-9,57; -4,55] < 0,0001	-0,55 [-0,85; -0,25]
Zyklus 4, Tag 1	89	11 (12,36)	17,56 (13,53)	-6,17 (0,89)	83	20 (24,10)	14,72 (11,95)	0,72 (0,92)	-6,90 [-9,44; -4,35] < 0,0001	-0,54 [-0,84; -0,24]
Zyklus 5, Tag 1	89	10 (11,24)	17,56 (13,53)	-6,68 (0,98)	83	25 (30,12)	14,72 (11,95)	0,73 (1,01)	-7,41 [-10,20; -4,63] < 0,0001	-0,58 [-0,88; -0,28]
Zyklus 6, Tag 1	89	15 (16,85)	17,56 (13,53)	-6,22 (1,05)	83	21 (25,30)	14,72 (11,95)	0,82 (1,09)	-7,04 [-10,04; -4,04] < 0,0001	-0,55 [-0,85; -0,25]
Ende von Zyklus 6	89	17 (19,10)	17,56 (13,53)	-6,25 (1,06)	83	26 (31,33)	14,72 (11,95)	0,71 (1,10)	-6,96 [-9,99; -3,94] < 0,0001	-0,54 [-0,84; -0,24]
Nachtschweiß, Änderung über die Zeit (ANCOVA)										
Zyklus 2, Tag 1	86	0	2,99 (2,97)	-1,43 (0,16)	76	0	2,45 (2,86)	-0,13 (0,17)	-1,31 [-1,77; -0,84] < 0,0001	-0,45 [-0,74; -0,15]
Zyklus 3, Tag 1	89	6 (6,74)	2,99 (2,97)	-1,71 (0,19)	82	9 (10,98)	2,45 (2,86)	-0,36 (0,20)	-1,36 [-1,90; -0,81] < 0,0001	-0,46 [-0,76; -0,16]
Zyklus 4, Tag 1	89	11 (12,36)	2,99 (2,97)	-1,61 (0,19)	83	20 (24,10)	2,45 (2,86)	-0,39 (0,20)	-1,22 [-1,77; -0,67] < 0,0001	-0,42 [-0,71; -0,12]

Zeitpunkt	Fedratinib 400 mg				Placebo				Fedratinib 400 mg vs. Placebo	
	N	Pat. mit Imputationen (%)	MW (SD) zu Baseline	LS-Mean (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	Pat. mit Imputationen (%)	MW (SD) zu Baseline	LS-Mean (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
Zyklus 5, Tag 1	89	10 (11,24)	2,99 (2,97)	-1,76 (0,20)	83	25 (30,12)	2,45 (2,86)	-0,34 (0,20)	-1,42 [-1,99; -0,86] < 0,0001	-0,49 [-0,78; -0,19]
Zyklus 6, Tag 1	89	15 (16,85)	2,99 (2,97)	-1,65 (0,21)	83	21 (25,30)	2,45 (2,86)	-0,42 (0,21)	-1,23 [-1,82; -0,64] < 0,0001	-0,42 [-0,72; -0,12]
Ende von Zyklus 6	89	17 (19,10)	2,99 (2,97)	-1,62 (0,21)	83	26 (31,33)	2,45 (2,86)	-0,32 (0,22)	-1,29 [-1,89; -0,69] < 0,0001	-0,44 [-0,74; -0,14]
Juckreiz, Änderung über die Zeit (ANCOVA)										
Zyklus 2, Tag 1	86	0	2,25 (2,70)	-0,54 (0,14)	76	0	1,89 (2,33)	0,13 (0,15)	-0,67 [-1,07; -0,27] 0,0013	-0,26 [-0,56; 0,03]
Zyklus 3, Tag 1	89	6 (6,74)	2,25 (2,70)	-0,81 (0,18)	82	9 (10,98)	1,89 (2,33)	0,13 (0,19)	-0,94 [-1,45; -0,43] 0,0004	-0,37 [-0,67; -0,07]
Zyklus 4, Tag 1	89	11 (12,36)	2,25 (2,70)	-0,81 (0,16)	83	20 (24,10)	1,89 (2,33)	0,09 (0,17)	-0,90 [-1,36; -0,44] 0,0002	-0,35 [-0,65; -0,06]
Zyklus 5, Tag 1	89	10 (11,24)	2,25 (2,70)	-0,90 (0,18)	83	25 (30,12)	1,89 (2,33)	-0,02 (0,18)	-0,88 [-1,39; -0,38] 0,0006	-0,35 [-0,64; -0,05]
Zyklus 6, Tag 1	89	15 (16,85)	2,25 (2,70)	-0,86 (0,21)	83	21 (25,30)	1,89 (2,33)	0,19 (0,21)	-1,05 [-1,64; -0,46] 0,0005	-0,41 [-0,71; -0,12]
Ende von Zyklus 6	89	17 (19,10)	2,25 (2,70)	-0,65 (0,21)	83	26 (31,33)	1,89 (2,33)	0,15 (0,22)	-0,80 [-1,40; -0,20] 0,0094	-0,32 [-0,61; -0,02]
Abdominale Beschwerden, Änderung über die Zeit (ANCOVA)										
Zyklus 2, Tag 1	86	0	3,08 (2,59)	-0,63 (0,17)	76	0	2,64 (2,45)	0,16 (0,18)	-0,79 [-1,28; -0,30] 0,0018	-0,31 [-0,61; -0,01]
Zyklus 3, Tag 1	89	6 (6,74)	3,08 (2,59)	-0,99 (0,20)	82	9 (10,98)	2,64 (2,45)	0,20 (0,20)	-1,19 [-1,75; -0,63] < 0,0001	-0,47 [-0,77; -0,17]

Zeitpunkt	Fedratinib 400 mg				Placebo				Fedratinib 400 mg vs. Placebo	
	N	Pat. mit Imputationen (%)	MW (SD) zu Baseline	LS-Mean (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	Pat. mit Imputationen (%)	MW (SD) zu Baseline	LS-Mean (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
Zyklus 4, Tag 1	89	11 (12,36)	3,08 (2,59)	-0,89 (0,20)	83	20 (24,10)	2,64 (2,45)	0,32 (0,21)	-1,22 [-1,79; -0,64] < 0,0001	-0,48 [-0,78; -0,18]
Zyklus 5, Tag 1	89	10 (11,24)	3,08 (2,59)	-1,13 (0,21)	83	25 (30,12)	2,64 (2,45)	0,40 (0,22)	-1,53 [-2,12; -0,93] < 0,0001	-0,60 [-0,90; -0,30]
Zyklus 6, Tag 1	89	15 (16,85)	3,08 (2,59)	-0,97 (0,22)	83	21 (25,30)	2,64 (2,45)	0,43 (0,23)	-1,40 [-2,03; -0,77] < 0,0001	-0,55 [-0,85; -0,25]
Ende von Zyklus 6	89	17 (19,10)	3,08 (2,59)	-1,06 (0,22)	83	26 (31,33)	2,64 (2,45)	0,32 (0,23)	-1,38 [-2,01; -0,75] < 0,0001	-0,54 [-0,84; -0,24]
Völlegefühl, Änderung über die Zeit (ANCOVA)										
Zyklus 2, Tag 1	86	0	3,47 (2,59)	-1,05 (0,17)	76	0	3,12 (2,60)	0,02 (0,18)	-1,07 [-1,55; -0,59] < 0,0001	-0,41 [-0,71; -0,11]
Zyklus 3, Tag 1	89	6 (6,74)	3,47 (2,59)	-1,51 (0,19)	82	9 (10,98)	3,12 (2,60)	0,00 (0,20)	-1,51 [-2,07; -0,96] < 0,0001	-0,58 [-0,88; -0,28]
Zyklus 4, Tag 1	89	11 (12,36)	3,47 (2,59)	-1,49 (0,20)	83	20 (24,10)	3,12 (2,60)	0,01 (0,21)	-1,49 [-2,07; -0,92] < 0,0001	-0,57 [-0,87; -0,27]
Zyklus 5, Tag 1	89	10 (11,24)	3,47 (2,59)	-1,60 (0,21)	83	25 (30,12)	3,12 (2,60)	-0,01 (0,22)	-1,59 [-2,19; -0,99] < 0,0001	-0,61 [-0,91; -0,31]
Zyklus 6, Tag 1	89	15 (16,85)	3,47 (2,59)	-1,51 (0,22)	83	21 (25,30)	3,12 (2,60)	0,03 (0,23)	-1,54 [-2,17; -0,92] < 0,0001	-0,59 [-0,89; -0,29]
Ende von Zyklus 6	89	17 (19,10)	3,47 (2,59)	-1,63 (0,22)	83	26 (31,33)	3,12 (2,60)	-0,01 (0,23)	-1,62 [-2,24; -1,00] < 0,0001	-0,62 [-0,92; -0,32]
Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite, Änderung über die Zeit (ANCOVA)										
Zyklus 2, Tag 1	86	0	2,59 (2,74)	-0,68 (0,16)	76	0	2,03 (2,45)	0,14 (0,18)	-0,81 [-1,29; -0,34] 0,0009	-0,31 [-0,61; -0,02]

Zeitpunkt	Fedratinib 400 mg				Placebo				Fedratinib 400 mg vs. Placebo	
	N	Pat. mit Imputationen (%)	MW (SD) zu Baseline	LS-Mean (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	Pat. mit Imputationen (%)	MW (SD) zu Baseline	LS-Mean (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
Zyklus 3, Tag 1	89	6 (6,74)	2,59 (2,74)	-0,98 (0,20)	82	9 (10,98)	2,03 (2,45)	0,22 (0,20)	-1,20 [-1,76; -0,64] < 0,0001	-0,46 [-0,76; -0,16]
Zyklus 4, Tag 1	89	11 (12,36)	2,59 (2,74)	-0,91 (0,20)	83	20 (24,10)	2,03 (2,45)	0,38 (0,21)	-1,29 [-1,86; -0,71] < 0,0001	-0,49 [-0,79; -0,19]
Zyklus 5, Tag 1	89	10 (11,24)	2,59 (2,74)	-0,94 (0,21)	83	25 (30,12)	2,03 (2,45)	0,42 (0,22)	-1,36 [-1,95; -0,76] < 0,0001	-0,52 [-0,82; -0,22]
Zyklus 6, Tag 1	89	15 (16,85)	2,59 (2,74)	-0,94 (0,21)	83	21 (25,30)	2,03 (2,45)	0,34 (0,22)	-1,28 [-1,88; -0,68] < 0,0001	-0,49 [-0,79; -0,19]
Ende von Zyklus 6	89	17 (19,10)	2,59 (2,74)	-0,94 (0,22)	83	26 (31,33)	2,03 (2,45)	0,35 (0,23)	-1,29 [-1,92; -0,67] 0,0001	-0,49 [-0,79; -0,20]
Muskel-/Knochenschmerzen, Änderung über die Zeit (ANCOVA)										
Zyklus 2, Tag 1	86	0	3,19 (2,88)	-0,51 (0,16)	76	0	2,58 (2,54)	0,10 (0,17)	-0,61 [-1,08; -0,14] 0,0109	-0,22 [-0,52; 0,07]
Zyklus 3, Tag 1	89	6 (6,74)	3,19 (2,88)	-0,54 (0,19)	82	9 (10,98)	2,58 (2,54)	0,17 (0,20)	-0,72 [-1,26; -0,17] 0,0104	-0,26 [-0,56; 0,03]
Zyklus 4, Tag 1	89	11 (12,36)	3,19 (2,88)	-0,37 (0,20)	83	20 (24,10)	2,58 (2,54)	0,21 (0,21)	-0,58 [-1,15; -0,01] 0,0477	-0,21 [-0,51; 0,08]
Zyklus 5, Tag 1	89	10 (11,24)	3,19 (2,88)	-0,31 (0,23)	83	25 (30,12)	2,58 (2,54)	0,23 (0,23)	-0,54 [-1,18; 0,10] 0,1001	-0,20 [-0,49; 0,10]
Zyklus 6, Tag 1	89	15 (16,85)	3,19 (2,88)	-0,25 (0,23)	83	21 (25,30)	2,58 (2,54)	0,18 (0,24)	-0,43 [-1,10; 0,23] 0,2011	-0,16 [-0,45; 0,14]
Ende von Zyklus 6	89	17 (19,10)	3,19 (2,88)	-0,31 (0,24)	83	26 (31,33)	2,58 (2,54)	0,19 (0,24)	-0,50 [-1,17; 0,18] 0,1478	-0,18 [-0,48; 0,11]

Zeitpunkt	Fedratinib 400 mg				Placebo				Fedratinib 400 mg vs. Placebo	
	N	Pat. mit Imputation n (%)	MW (SD) zu Baseline	LS-Mean (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	Pat. mit Imputation n (%)	MW (SD) zu Baseline	LS-Mean (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population für alle Patienten, für die ein Baseline-Wert vorlag (mindestens 5 der 7 Tageswerte).										
ANCOVA mit der Veränderung vom Baseline-Wert als abhängige Variable und Baseline-Wert sowie Behandlungsgruppe als Kovariaten. Imputation fehlender Werte mittels LOCF, wobei der Baseline-Wert nicht in den Behandlungszeitraum übertragen wurde.										
ANCOVA = Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance); ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; LS-Mean = Kleinste-Quadrate-Mittelwert; LS-MWD = Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MFSAF = Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung (Standard Deviation); SE = Standardfehler (Standard Error); SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; TSS = Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score). Quelle: Celgene 2021c										

Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung im Gesamtsymptomscore (TSS) und den Einzelkomponenten des modifizierten MFSAF gegenüber Baseline (MMRM) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Score	Fedratinib 400 mg			Placebo			Fedratinib 400 mg vs. Placebo	
	N	MW (SD) zu Baseline	LS-Mean (SE) Veränderung	N	MW (SD) zu Baseline	LS-Mean (SE) Veränderung	LS-MWD [95% KI] p-Wert ^a	SMD [95% KI]
Gesamtsymptomscore (TSS)	91	17,56 (13,53)	-6,32 (0,87)	85	14,72 (11,95)	0,90 (0,92)	-7,22 [-9,74; -4,71] < 0,0001	-0,56 [-0,86; -0,26]
Nachtschweiß	91	2,99 (2,97)	-1,64 (0,17)	85	2,45 (2,86)	-0,32 (0,18)	-1,33 [-1,83; -0,83] < 0,0001	-0,45 [-0,75; -0,15]
Juckreiz	91	2,25 (2,70)	-0,77 (0,16)	85	1,89 (2,33)	0,13 (0,17)	-0,90 [-1,37; -0,43] 0,0002	-0,36 [-0,65; -0,06]
Abdominale Beschwerden	91	3,08 (2,59)	-0,97 (0,18)	85	2,64 (2,45)	0,31 (0,19)	-1,28 [-1,81; -0,74] < 0,0001	-0,50 [-0,80; -0,20]
Völlegefühl	91	3,47 (2,59)	-1,48 (0,18)	85	3,12 (2,60)	-0,03 (0,19)	-1,52 [-2,04; -0,99] < 0,0001	-0,58 [-0,88; -0,28]
Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite	91	2,59 (2,74)	-0,89 (0,17)	85	2,03 (2,45)	0,32 (0,18)	-1,21 [-1,72; -0,71] < 0,0001	-0,46 [-0,76; -0,17]

Score	Fedratinib 400 mg			Placebo			Fedratinib 400 mg vs. Placebo	
	N	MW (SD) zu Baseline	LS-Mean (SE) Veränderung	N	MW (SD) zu Baseline	LS-Mean (SE) Veränderung	LS-MWD [95% KI] p-Wert ^a	SMD [95% KI]
Muskel-/Knochen-schmerzen	91	3,19 (2,88)	-0,42 (0,20)	85	2,58 (2,54)	0,21 (0,21)	-0,63 [-1,19; -0,06] 0,0296	-0,23 [-0,52; 0,07]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population für alle Patienten, für die ein Baseline-Wert vorlag (mindestens 5 der 7 Tageswerte).								
a: Modell mit gemischten Effekten mit Veränderung gegenüber Baseline als abhängiger Variable. Das Modell geht von einer unstrukturierten Kovarianz aus, mit dem Score zu Baseline, der Behandlungsgruppe, der Zeit und der Interaktion zwischen Zeit und Behandlung als feste Effekte und dem Achsenabschnitt (Intercept) als zufällige Variable.								
ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; LS-Mean = Kleinste-Quadrate-Mittelwert; LS-MWD = Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MFSAF = Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MMRM = gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed Effect Model for Repeated Measurements); MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung (Standard Deviation); SE = Standardfehler (Standard Error); SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; TSS = Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score). Quelle: Celgene 2021c								

Symptomlast (MPN-SAF): Rücklaufquoten

Tabelle 4-108: Anzahl und Anteil der Patienten mit Erhebung des MPN-SAF je Zeitpunkt aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Fedratinib 400 mg n/N (%) ^a	Placebo n/N (%) ^a
Baseline ^b	95/96 (99,0)	88/96 (91,7)
Ende von Zyklus 6	67/75 (89,3)	48/69 (69,6)
a: Anzahl der auswertbaren Patienten (n) / Anzahl der Patienten mit erwartbarer Erhebung (N), Anteil der auswertbaren Patienten (%)		
b: MPN-SAF HRQoL-evaluable Population, definiert als alle Patienten der ITT-Population mit einem Wert für mindestens 9 der 18 Items des MPN-SAF zu Baseline		
Quelle: eigene Berechnung		

Fatigue (BFI): Rücklaufquoten

Tabelle 4-109: Anzahl und Anteil der Patienten mit Erhebung des BFI je Zeitpunkt aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Fedratinib 400 mg n/N (%) ^a	Placebo n/N (%) ^a
Baseline ^b	92/96 (95,8)	86/96 (89,6)
Ende von Zyklus 6	66/75 (88,0)	46/69 (66,7)

a: Anzahl der auswertbaren Patienten (n) / Anzahl der Patienten mit erwartbarer Erhebung (N), Anteil der auswertbaren Patienten (%)
b: BFI HRQoL-evaluable Population, definiert als alle Patienten der ITT-Population mit Baseline-Wert für den globalen Fatigue-Score
Quelle: eigene Berechnung

JAKARTA, Endpunkt Gesundheitszustand**Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS): Rücklaufquoten**

Tabelle 4-110: Anzahl und Anteil der Patienten mit Erhebung der EQ-5D-VAS je Zeitpunkt aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Fedratinib 400 mg n/N (%) ^a	Placebo n/N (%) ^a
Baseline ^b	91/96 (94,8)	88/96 (91,7)
Ende von Zyklus 6	73/77 (94,8)	55/71 (77,5)

a: Anzahl der auswertbaren Patienten (n) / Anzahl der Patienten mit erwartbarer Erhebung (N), Anteil der auswertbaren Patienten (%)
b: EQ-5D VAS HRQoL-evaluable Population, definiert als alle Patienten der ITT-Population, für die ein Baseline-Wert vorlag
Quelle: eigene Berechnung

JAKARTA, Endpunkt Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse – Kaplan-Meier-Kurven

Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses, Analysen unter Ausschluss von Progressionstermen

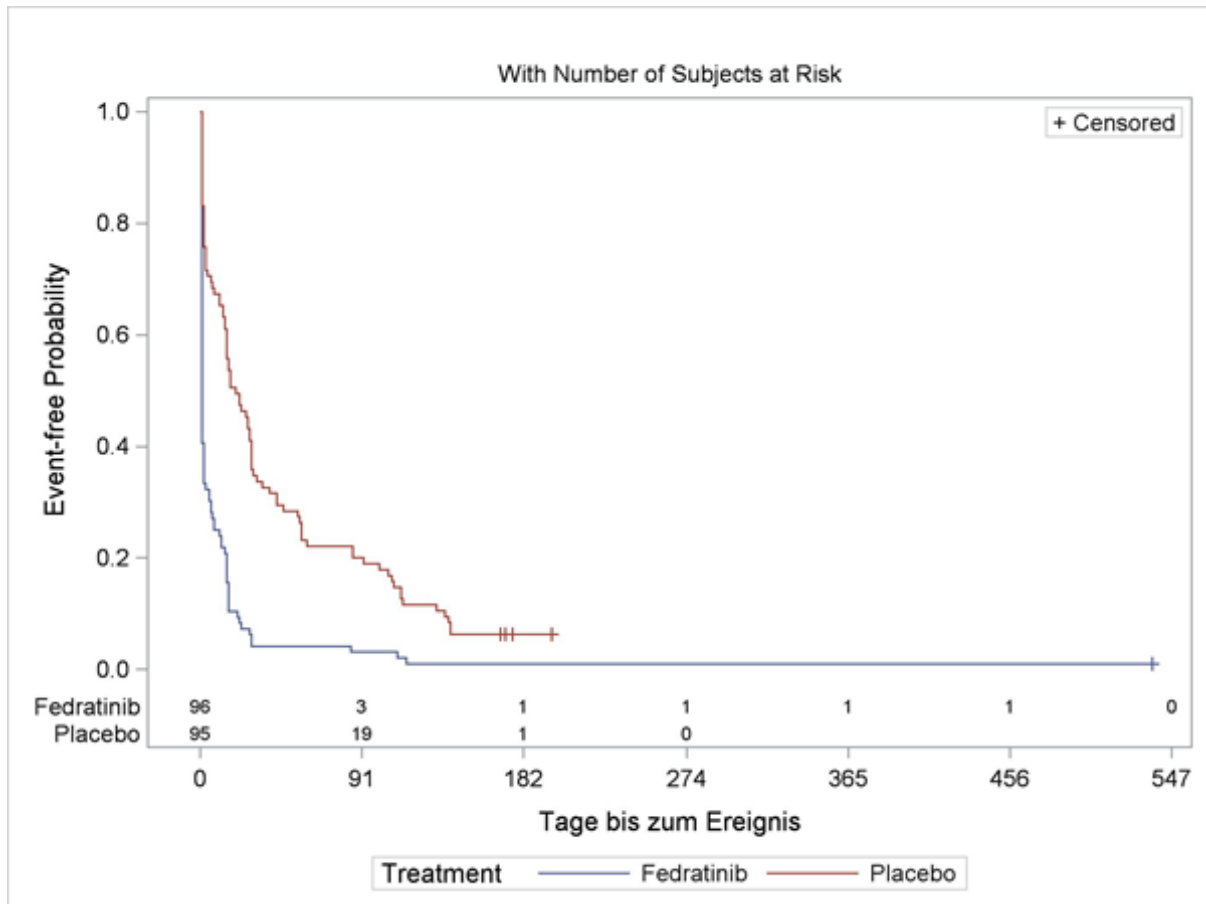


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses (unter Ausschluss von Progressionstermen) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

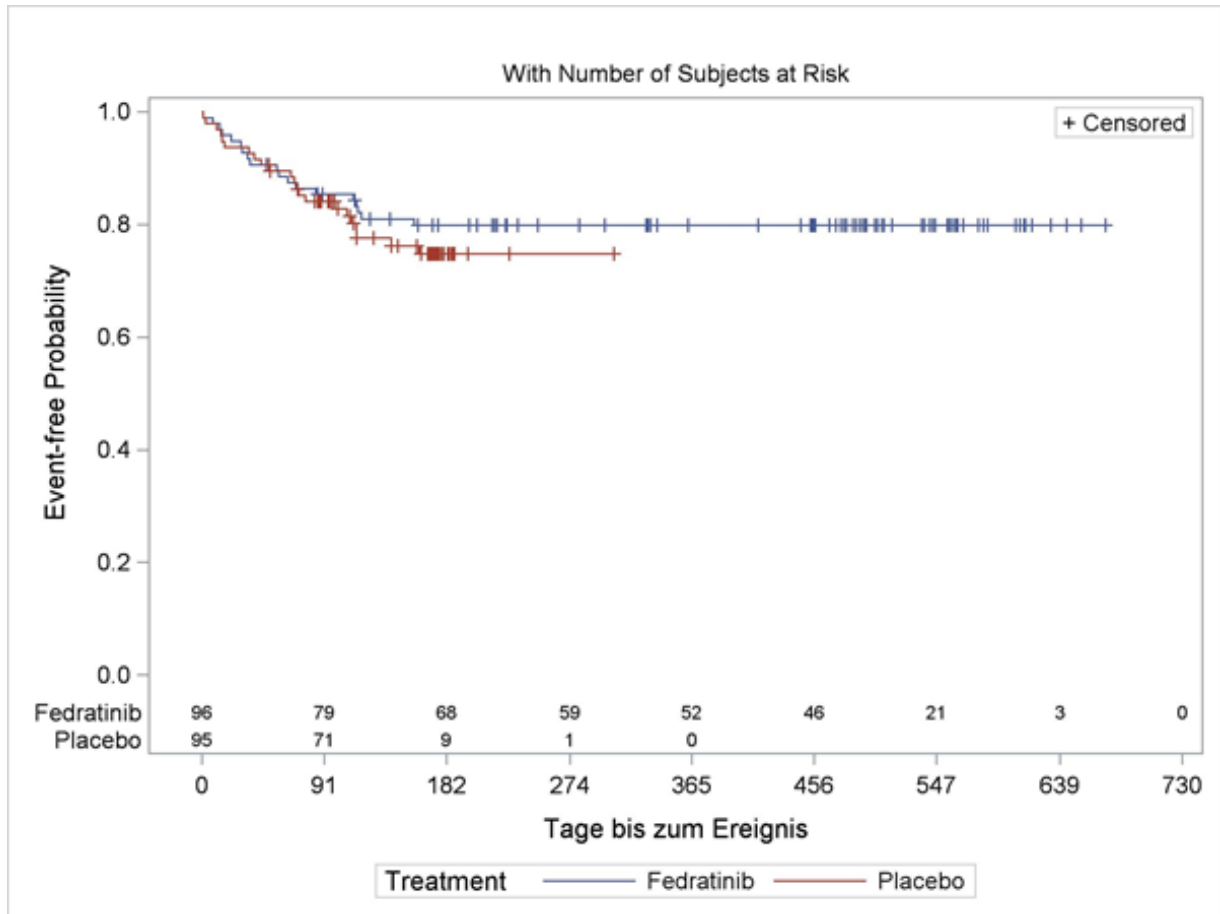


Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (unter Ausschluss von Progressionstermen) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

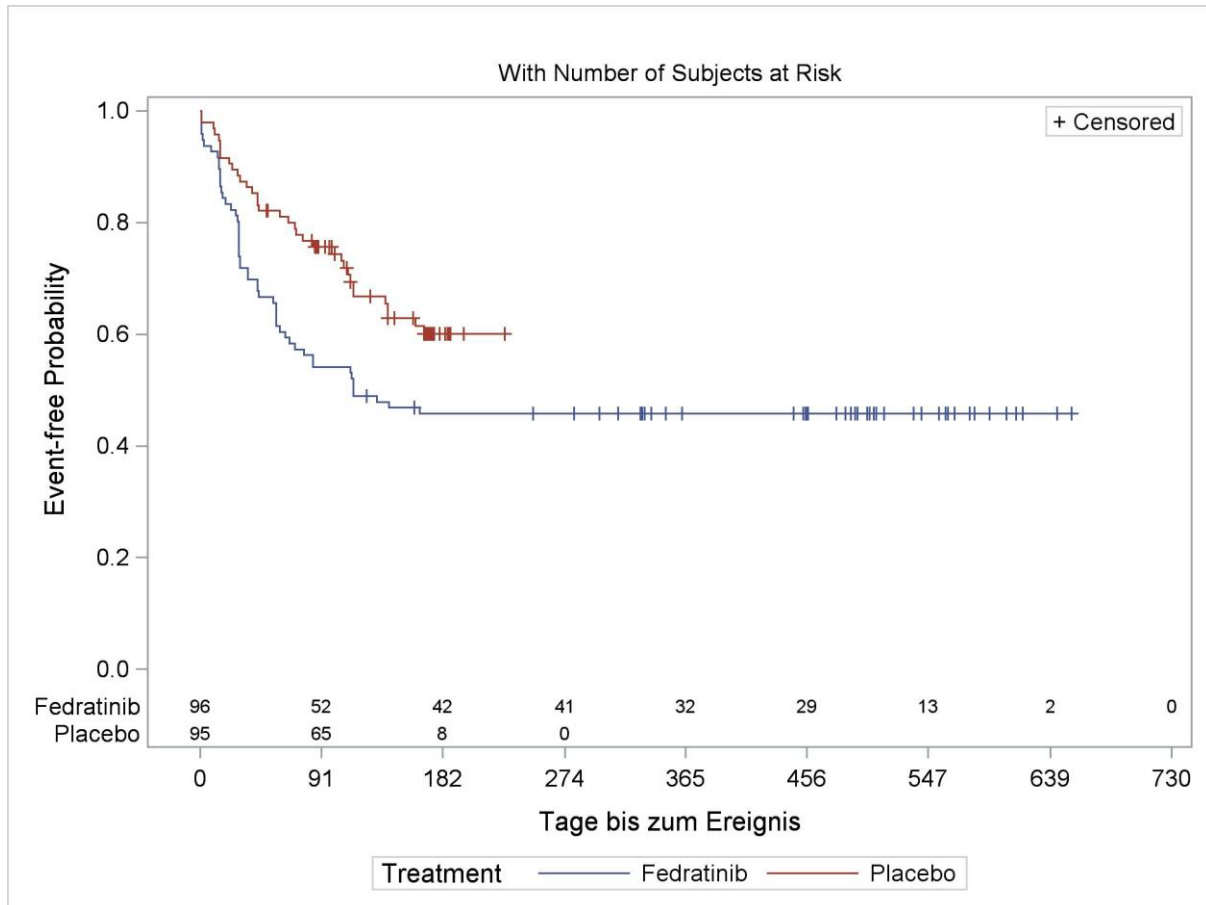


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3 , unter Ausschluss von Progressionstermen) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

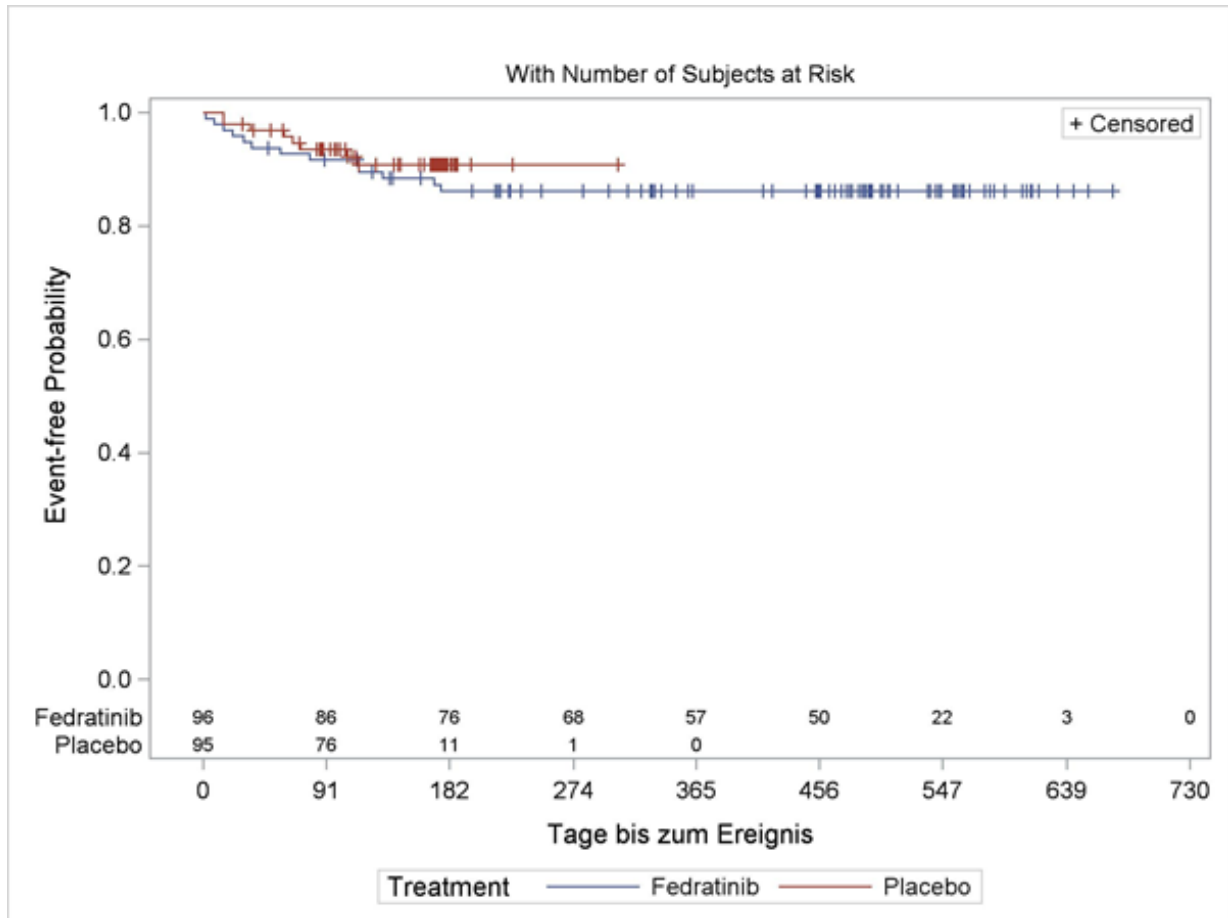


Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führte (unter Ausschluss von Progressionstermen) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse (UESI)

Zeit bis zum Auftreten des UESI Potentielle Wernicke-Enzephalopathie

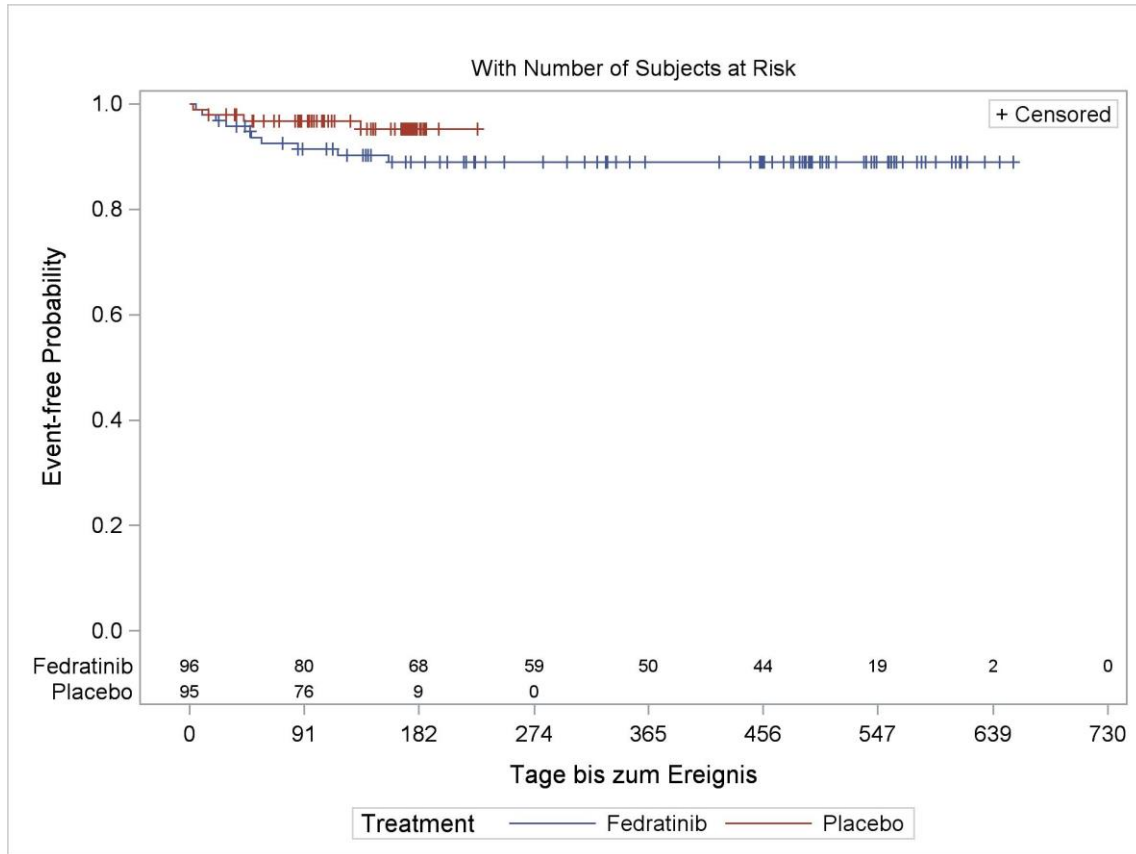


Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des UESI Potentielle Wernicke-Enzephalopathie aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

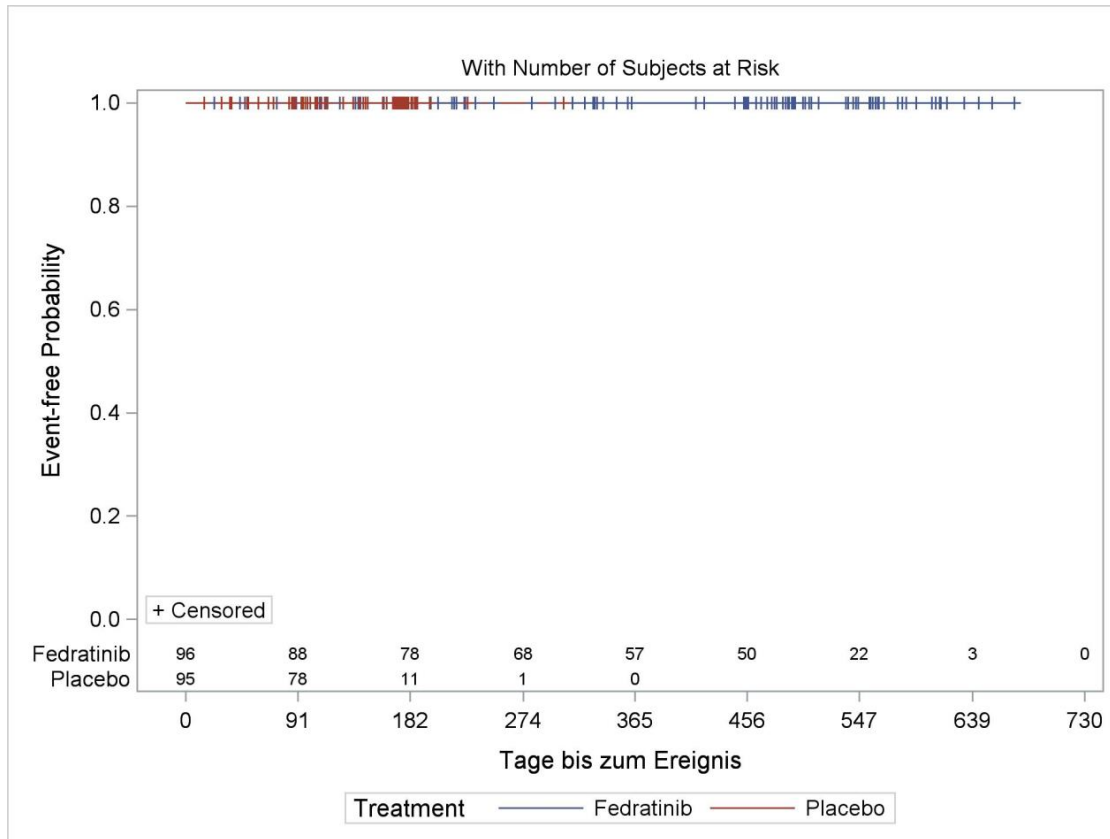


Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schwerwiegenden UESI Potentielle Wernicke-Enzephalopathie aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

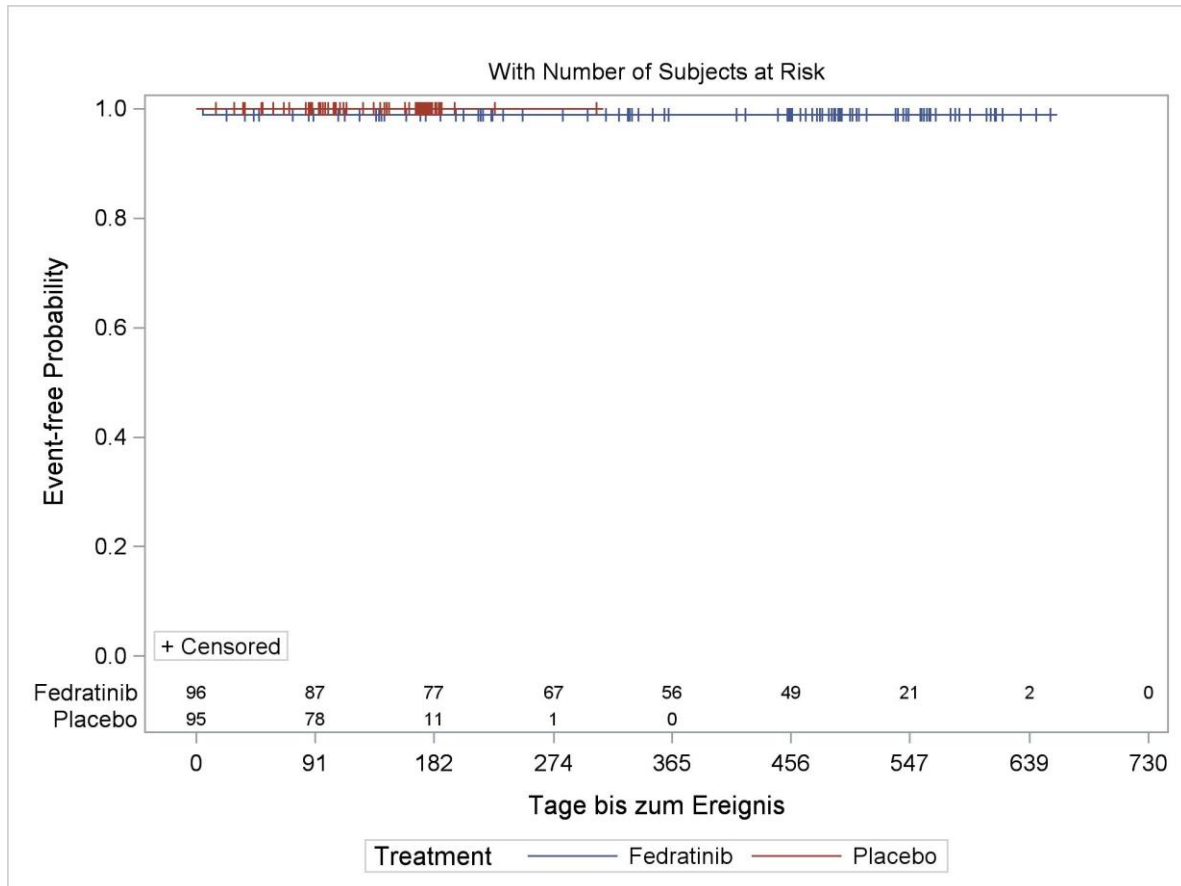


Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schweren UESI Potentielle Wernicke-Enzephalopathie (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3), aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

Zeit bis zum Auftreten des UESI SMQ Blutungen (eng)

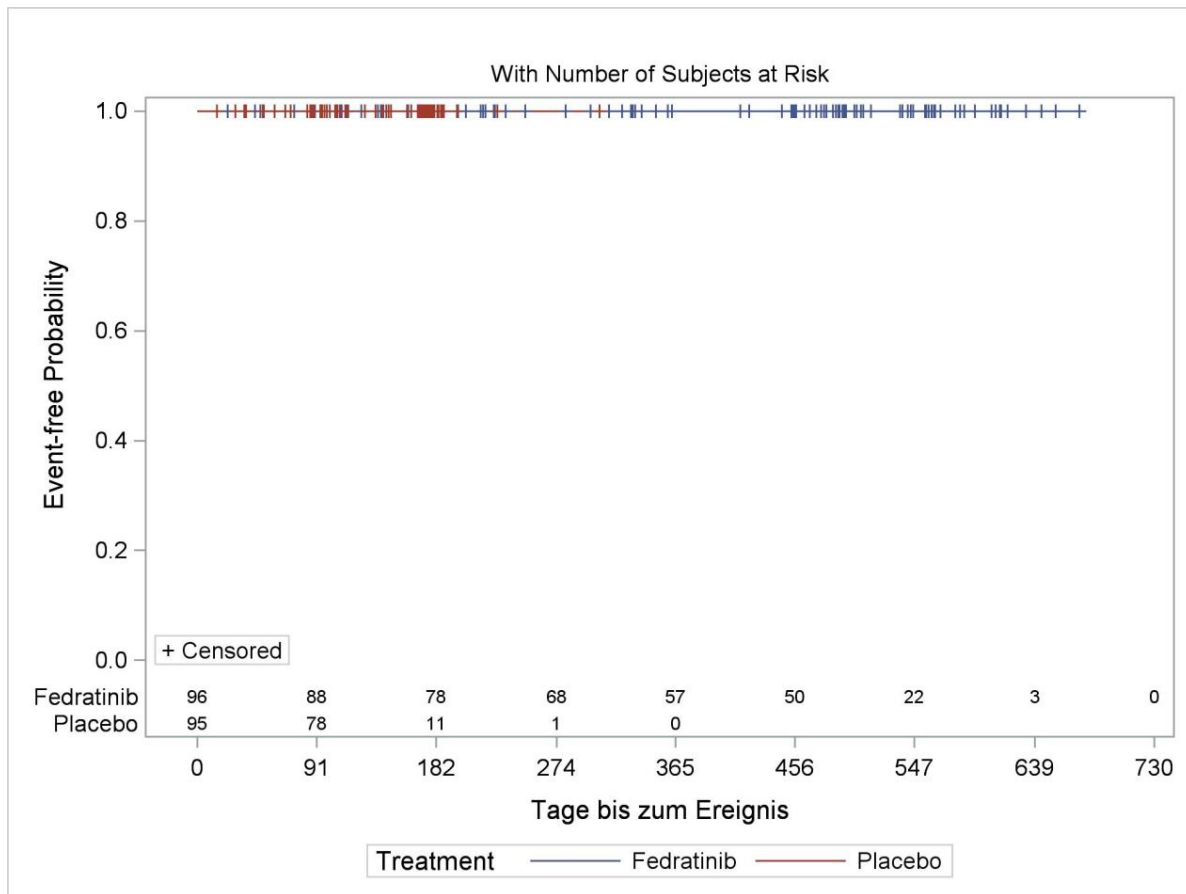


Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des UESI SMQ Blutungen (eng) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

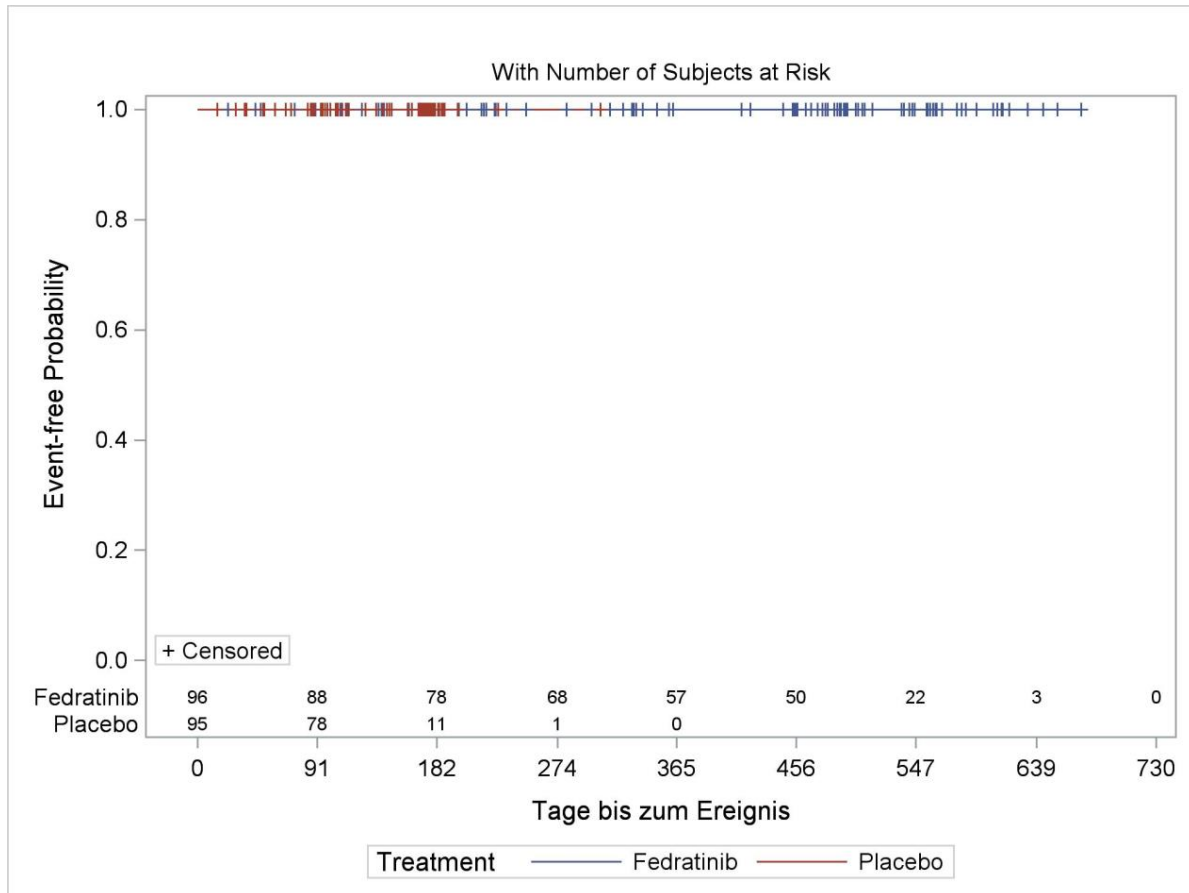


Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schwerwiegenden UESI SMQ Blutungen aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

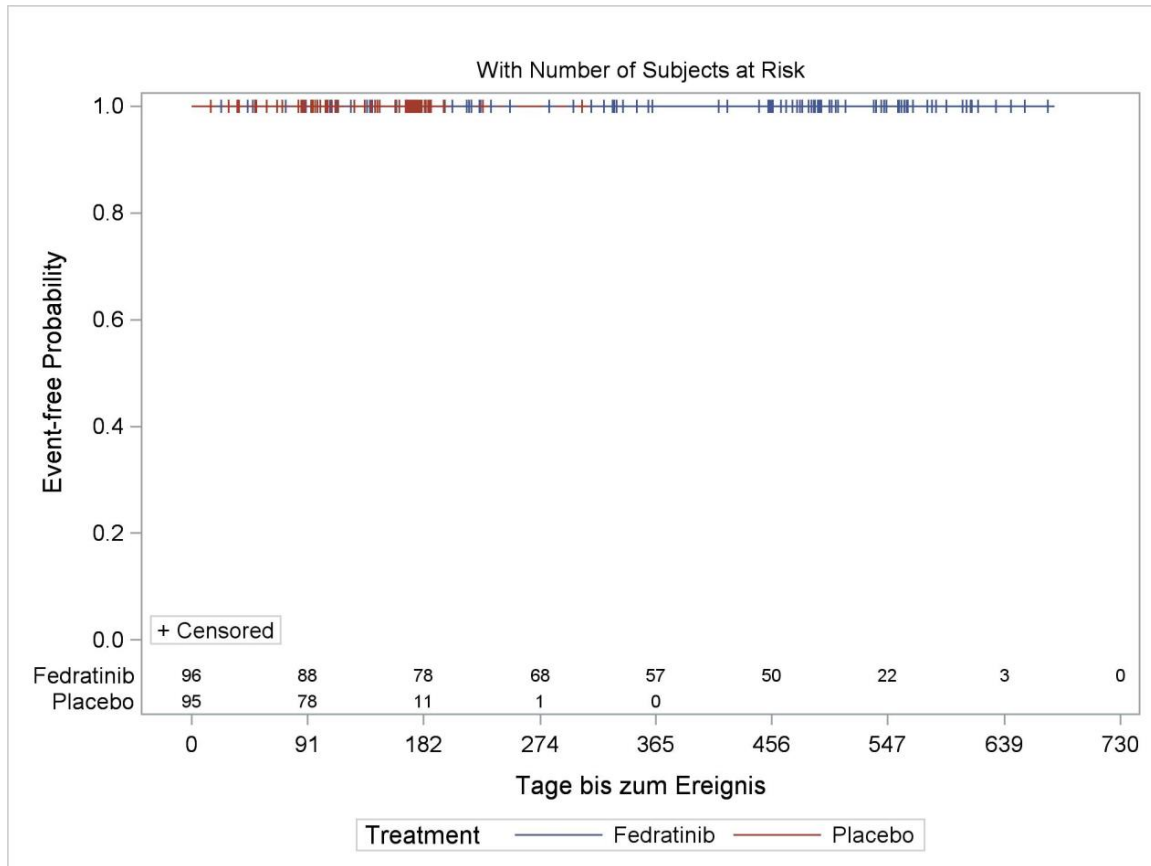


Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schweren UESI SMQ Blutungen (eng) (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) (Tage) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

Zeit bis zum Auftreten des UESI SMQ Blutungen (breit)

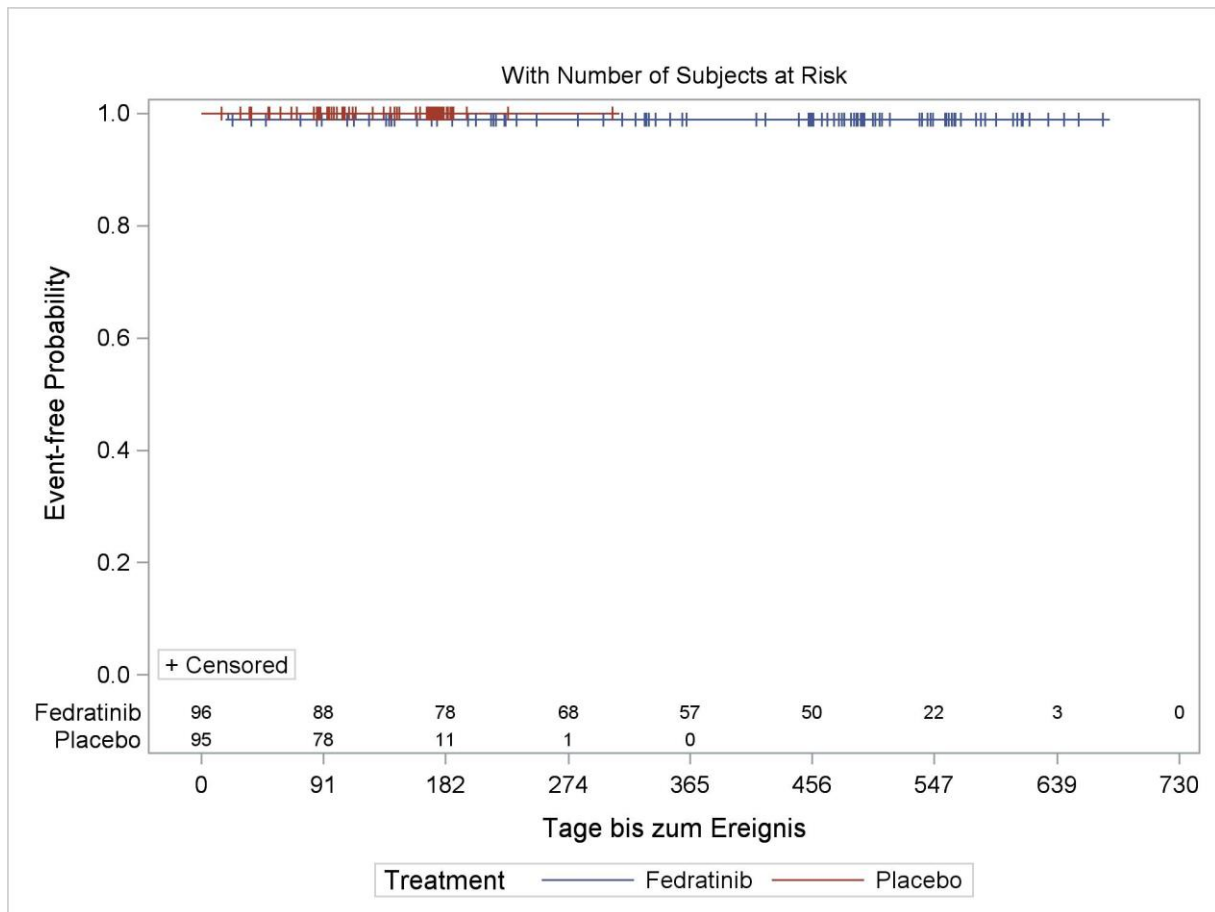


Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des UESI SMQ Blutungen (breit) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

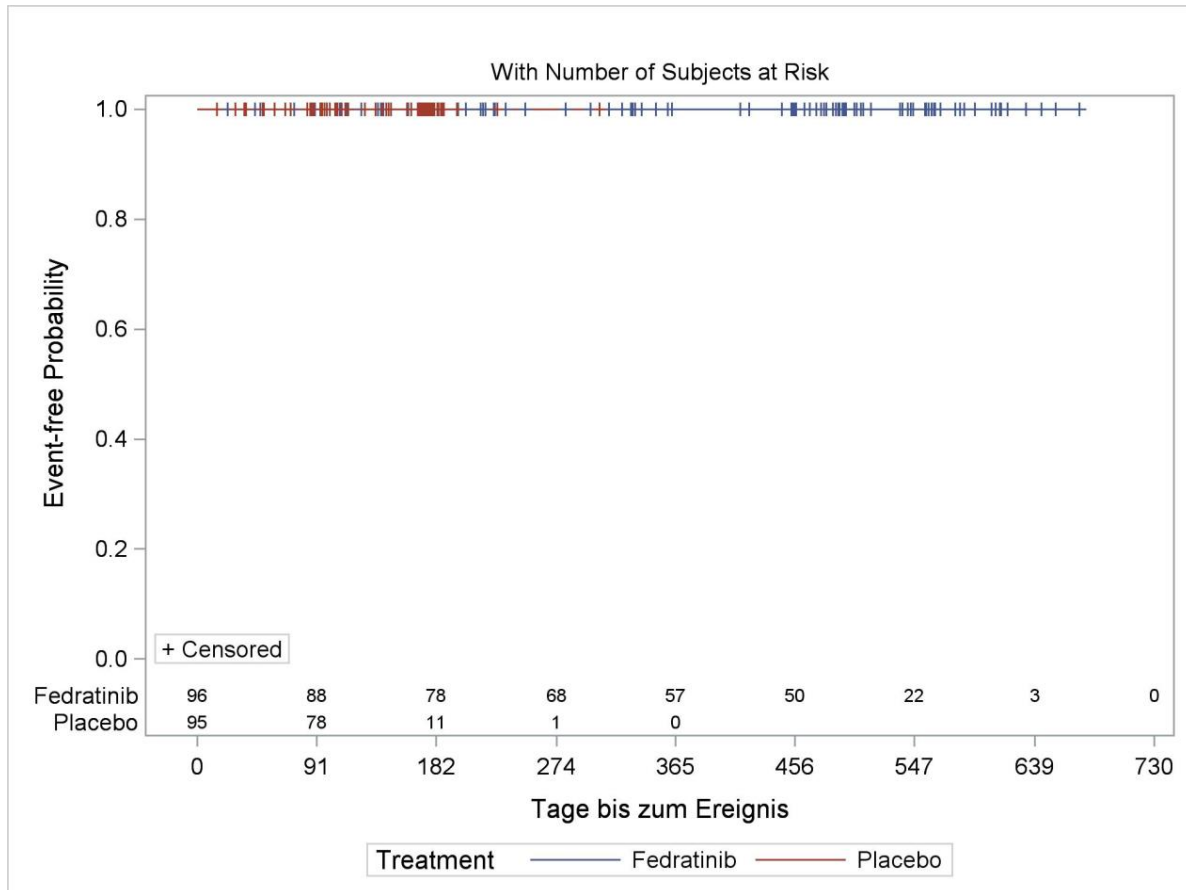


Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schwerwiegenden UESI SMQ Blutungen (breit) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

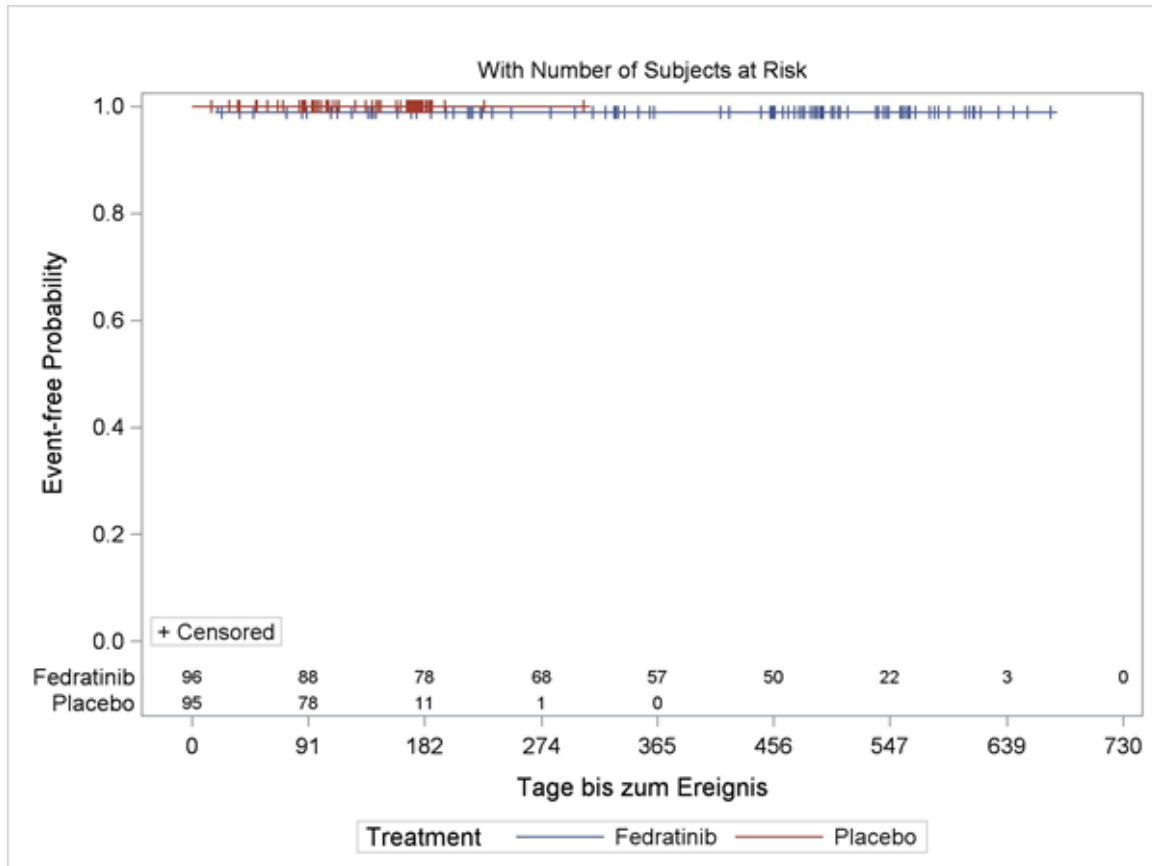


Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schweren UESI SMQ Blutungen (breit) (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

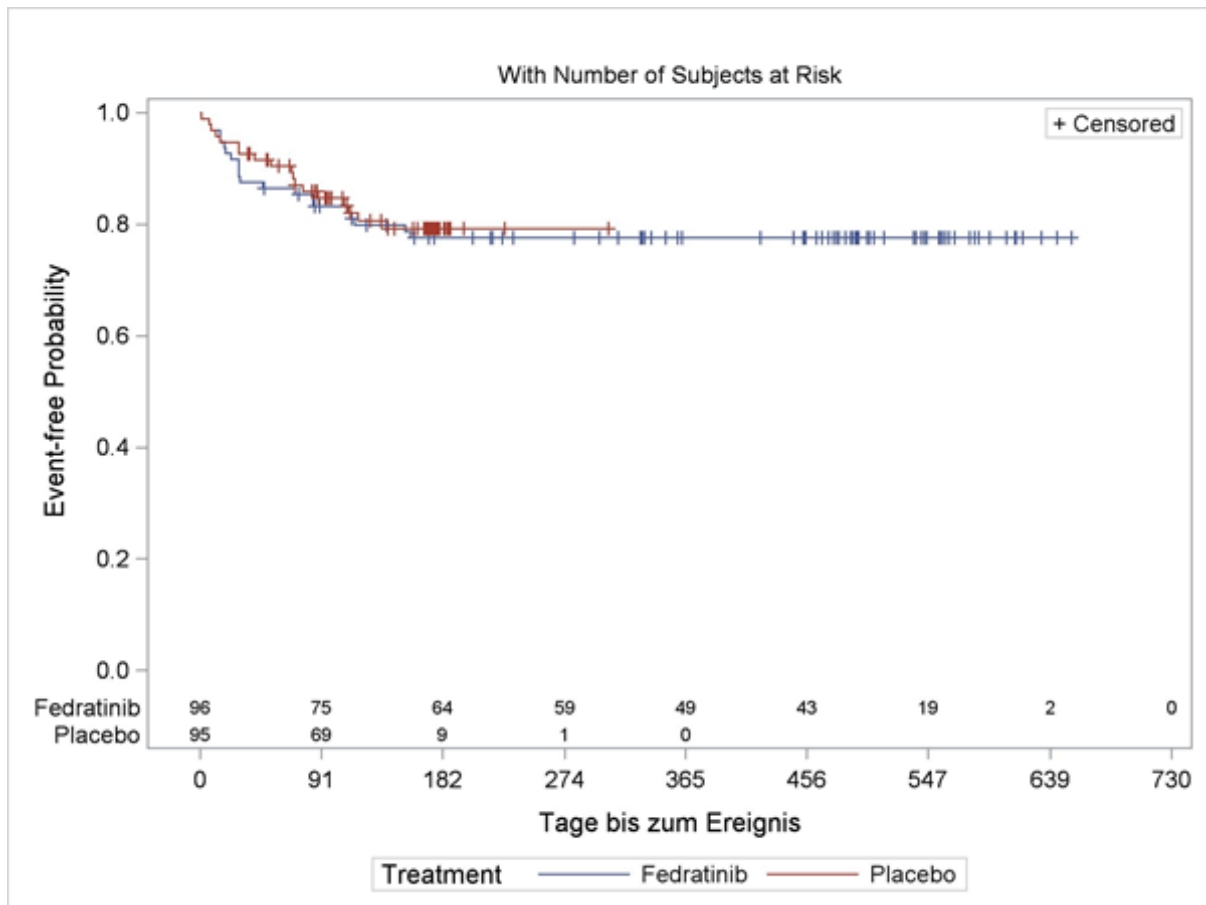
Zeit bis zum Auftreten des UESI Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie

Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des UESI Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

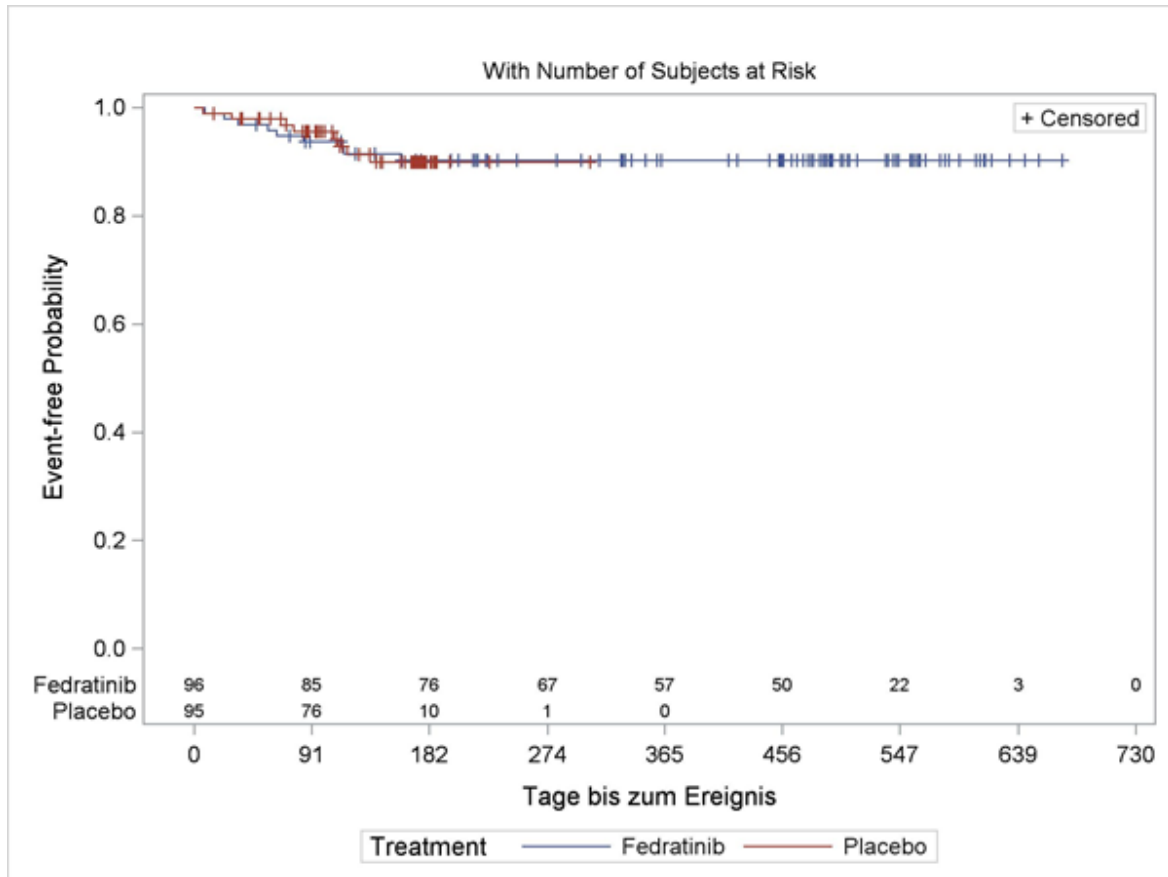


Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schwerwiegenden UESI Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

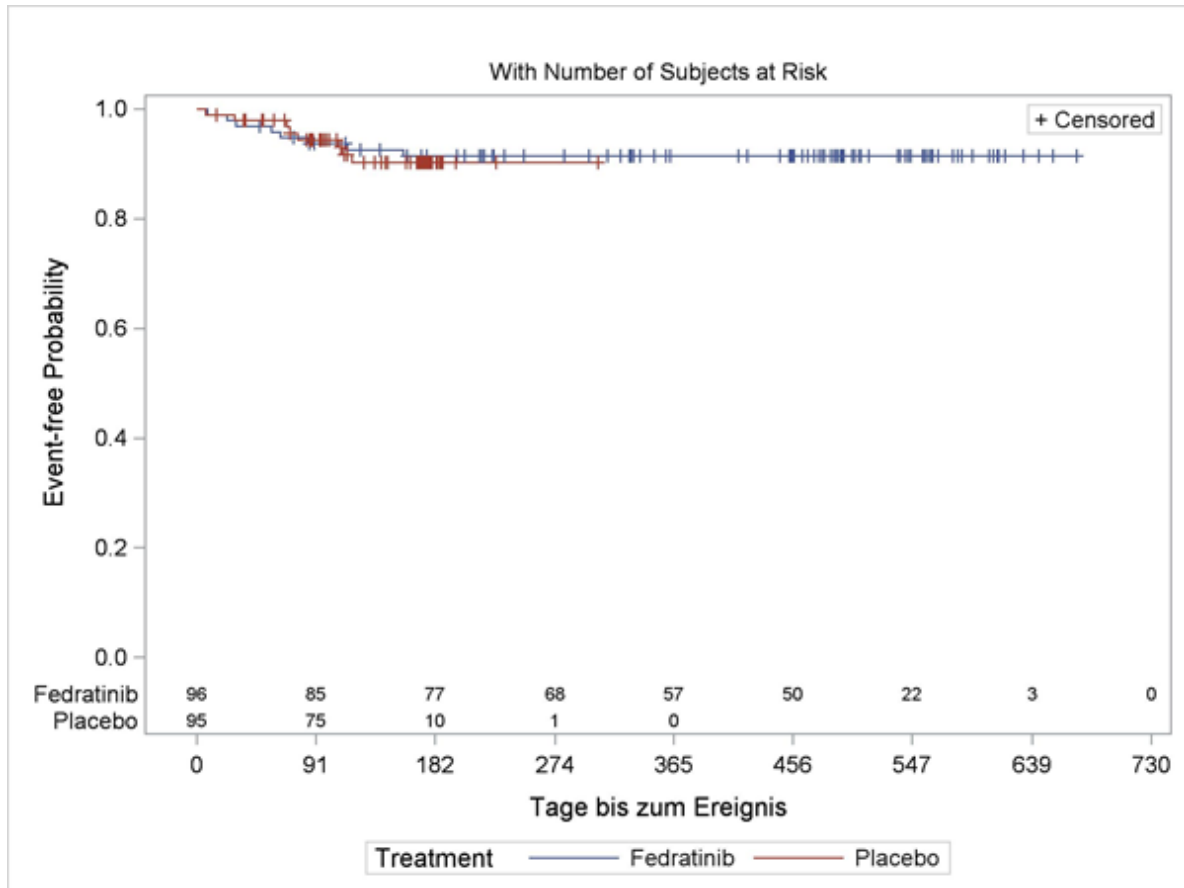


Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schweren UESI Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

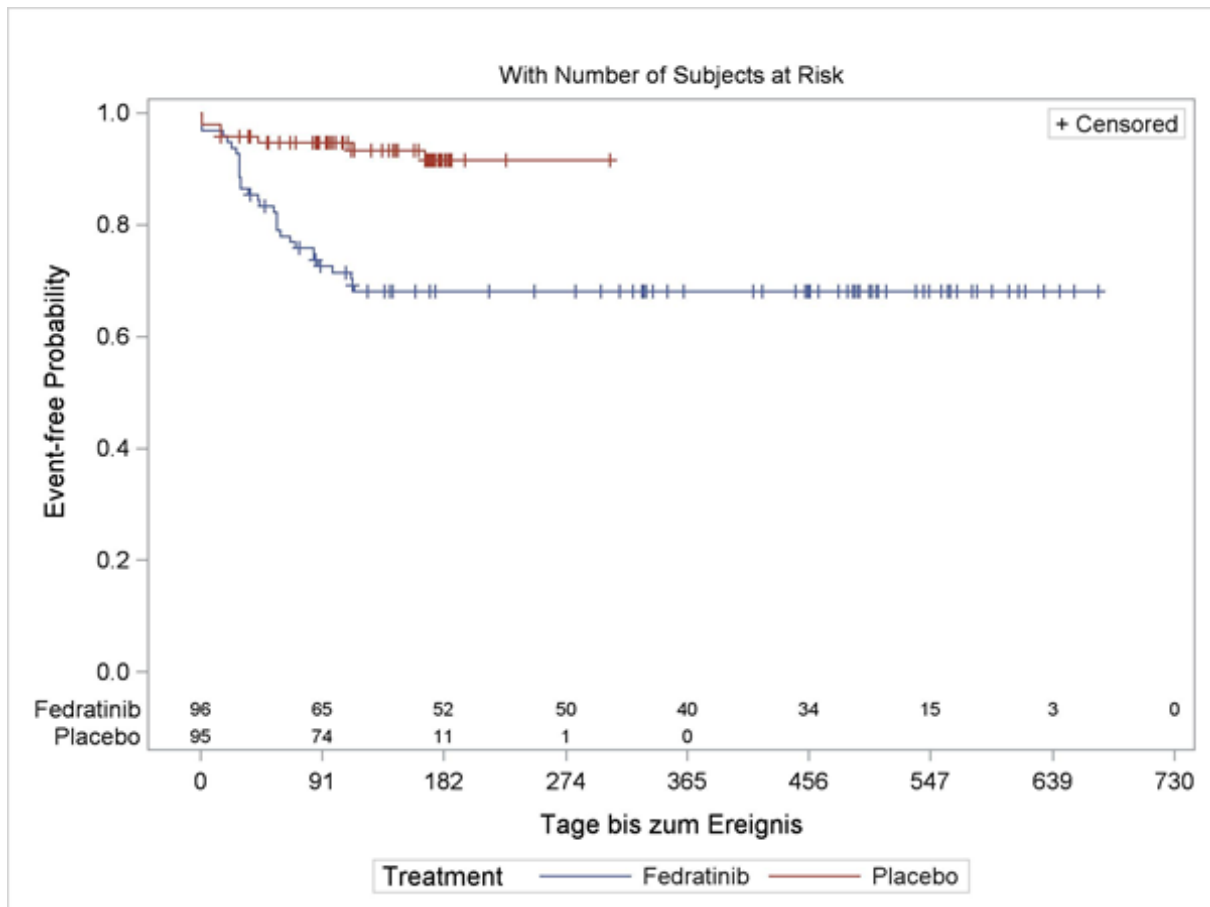
Zeit bis zum Auftreten des UESI Anämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4

Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des UESI Anämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

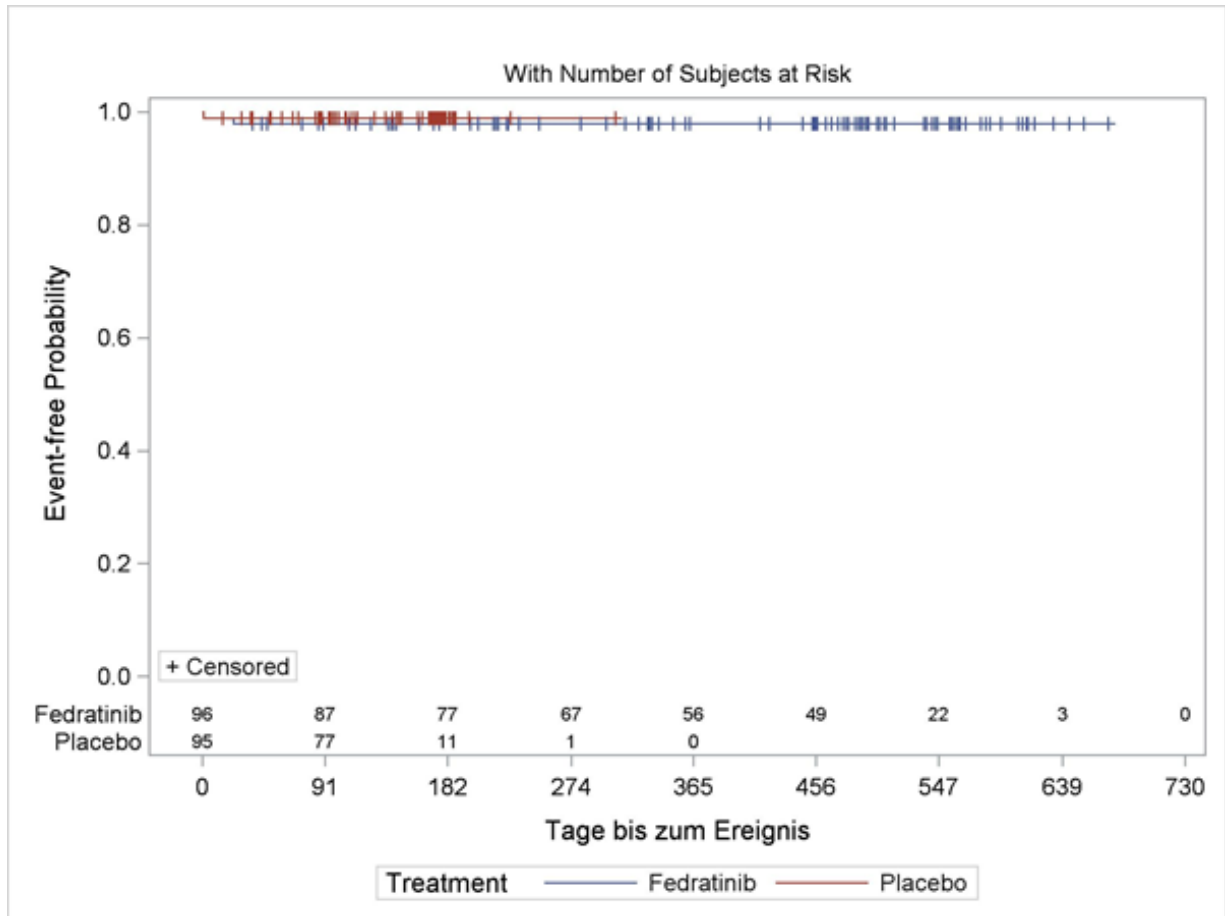


Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schwerwiegenden UESI Anämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

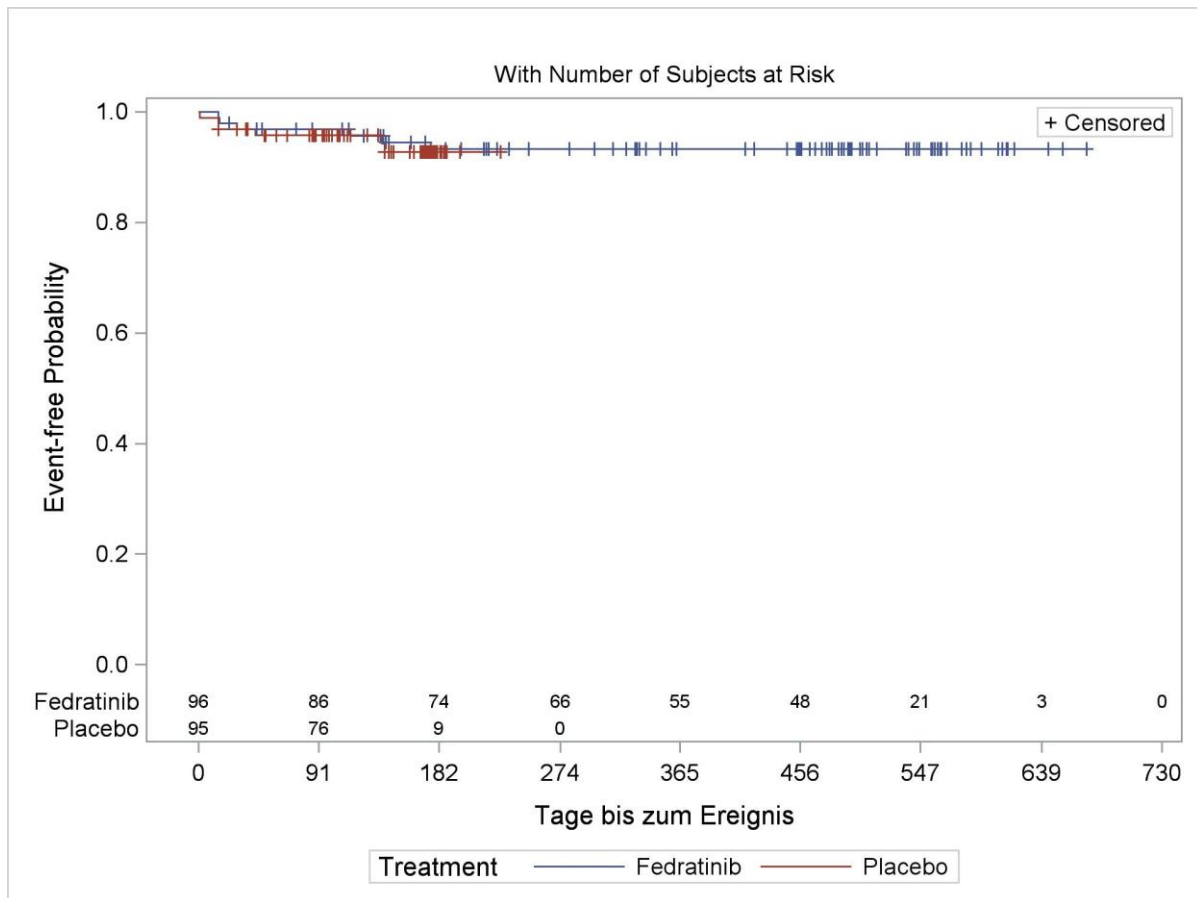
Zeit bis zum Auftreten des UESI Thrombozytopenie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4

Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des UESI Thrombozytopenie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

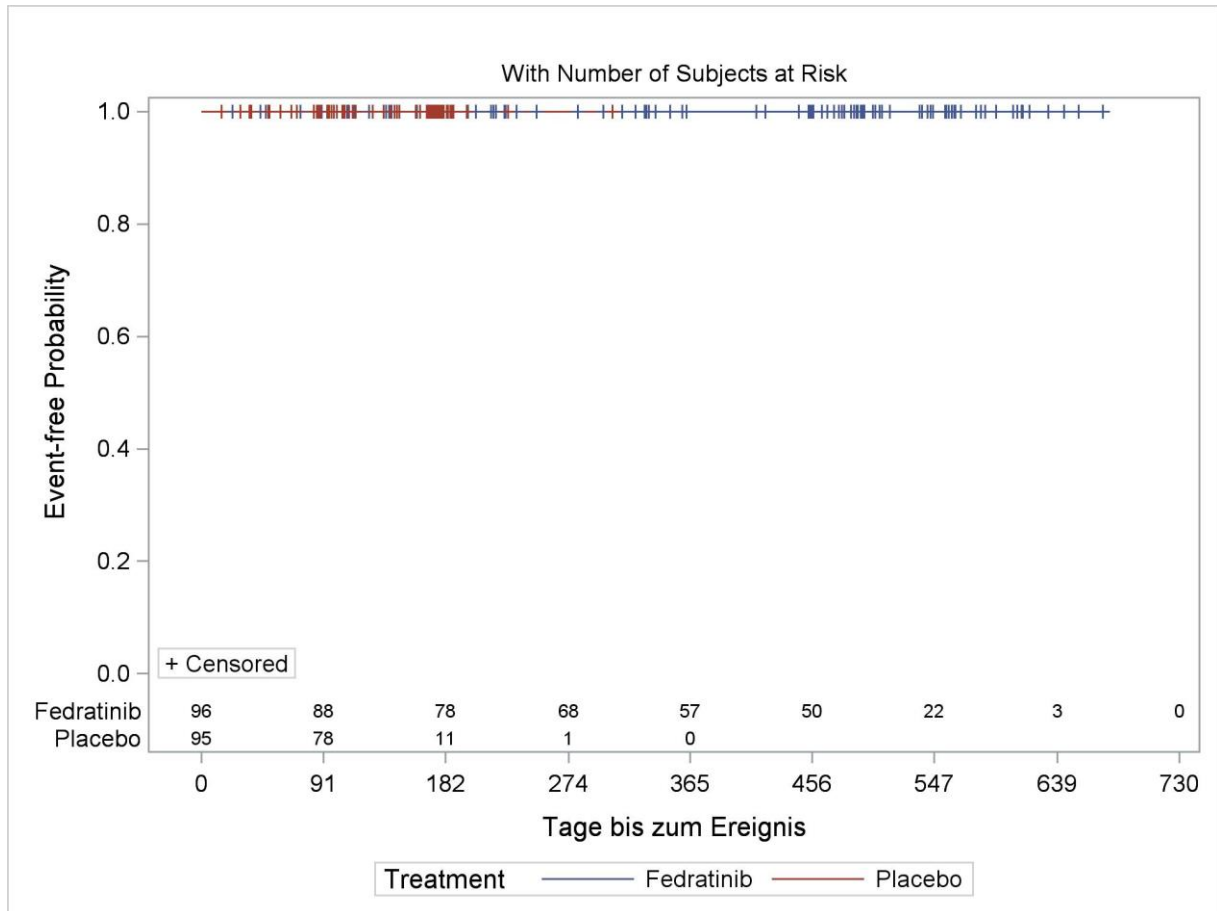


Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schwerwiegenden UESI Thrombozytopenie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

Zeit bis zum Auftreten des UESI ALT, AST oder Bilirubin im Blut erhöht vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4

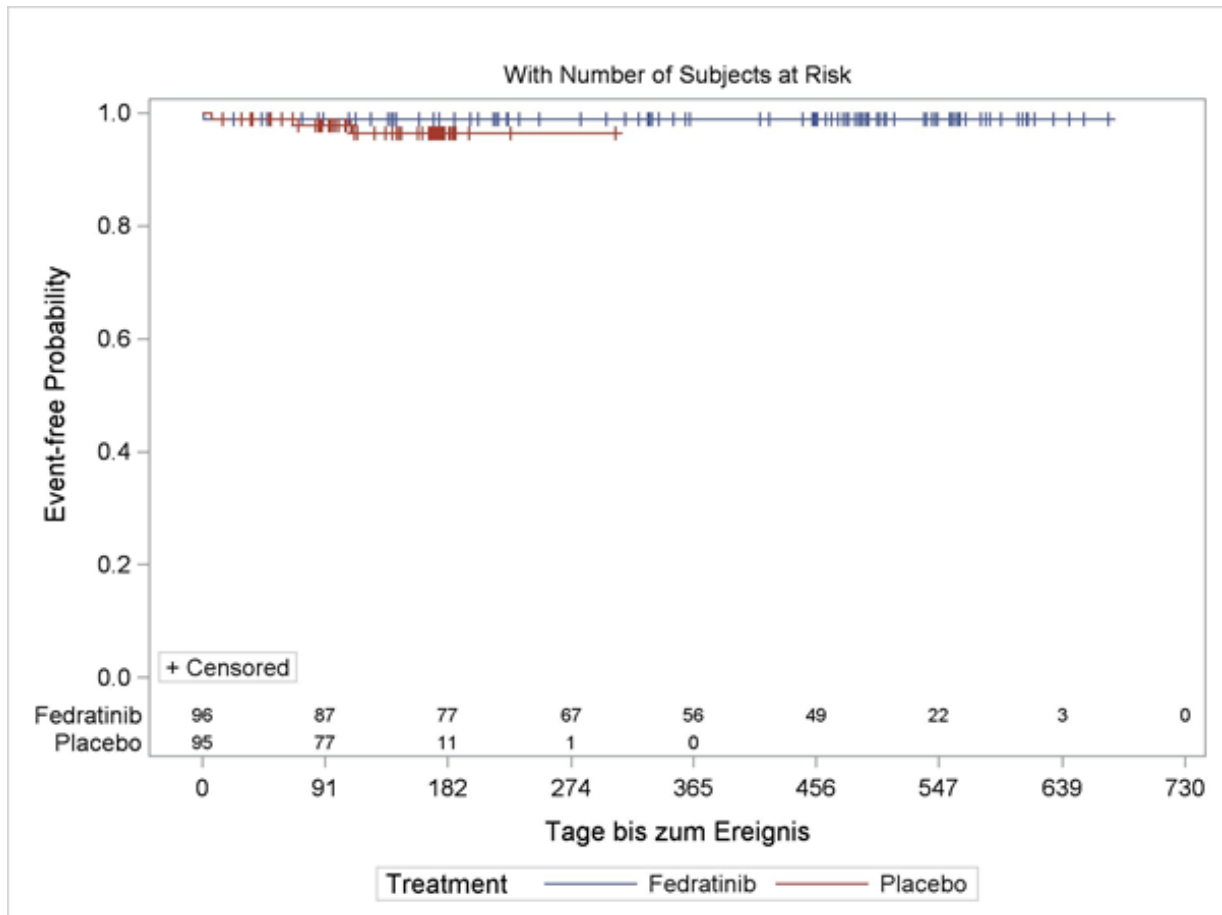


Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des UESI ALT, AST oder Bilirubin im Blut erhöht vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

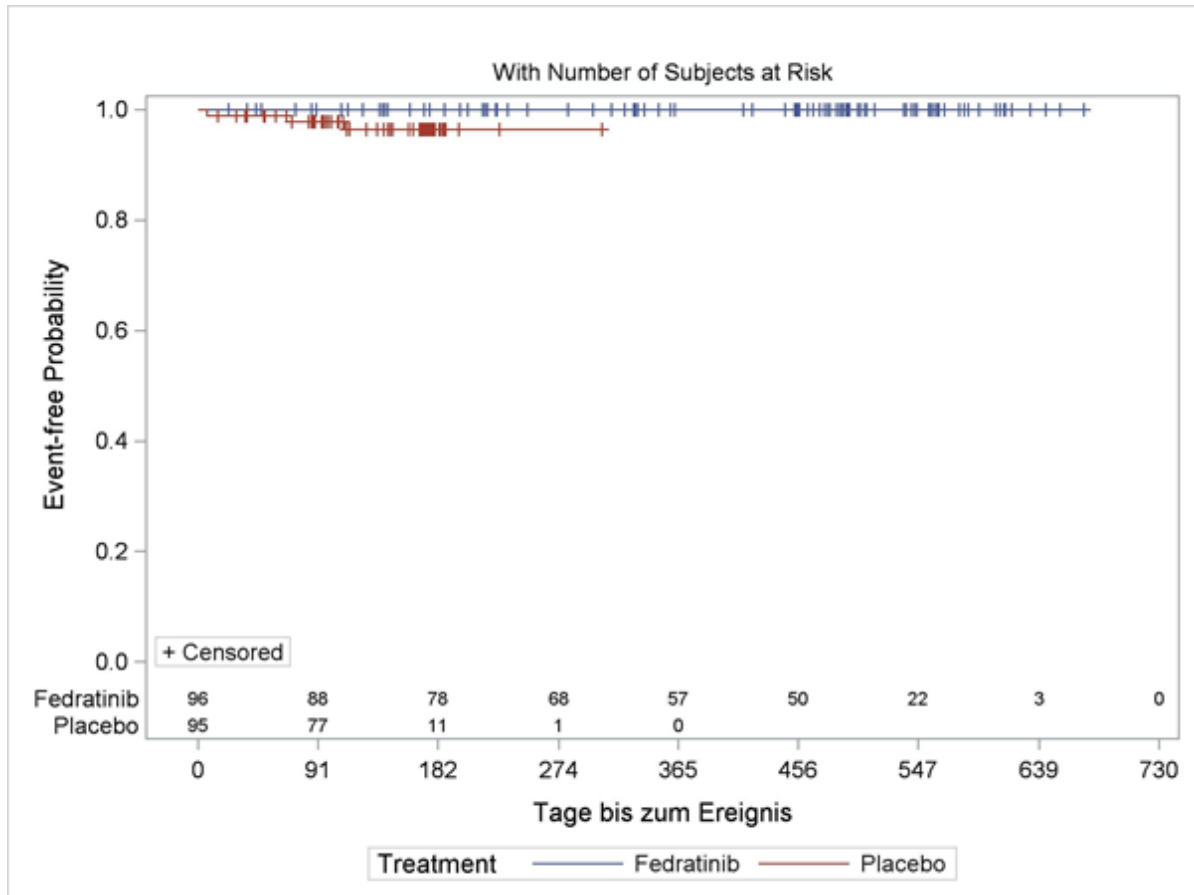


Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schwerwiegenden UESI ALT, AST oder Bilirubin im Blut erhöht vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

Zeit bis zum Auftreten des UESI Hyperamylasämie oder Hyperlipasämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4

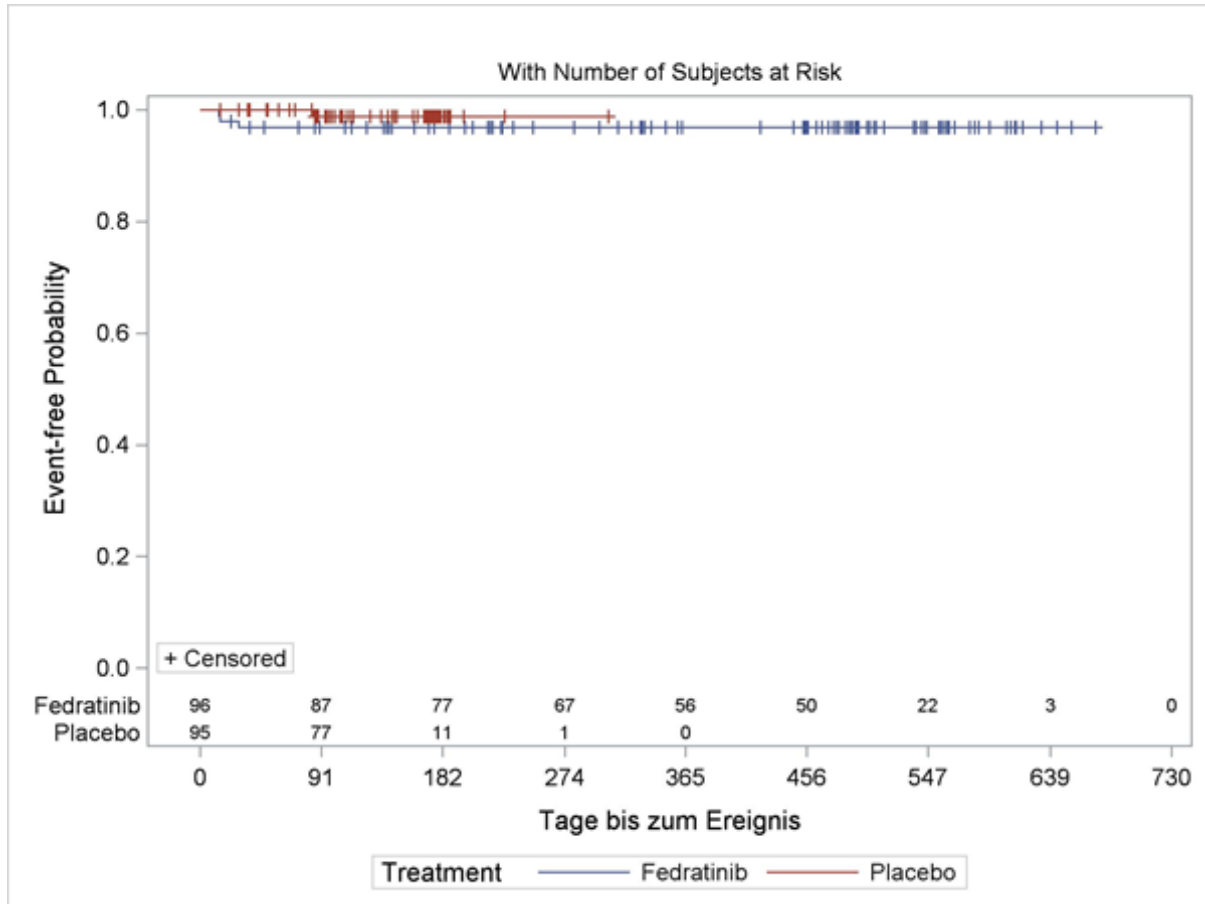


Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des UESI Hyperamylasämie oder Hyperlipasämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

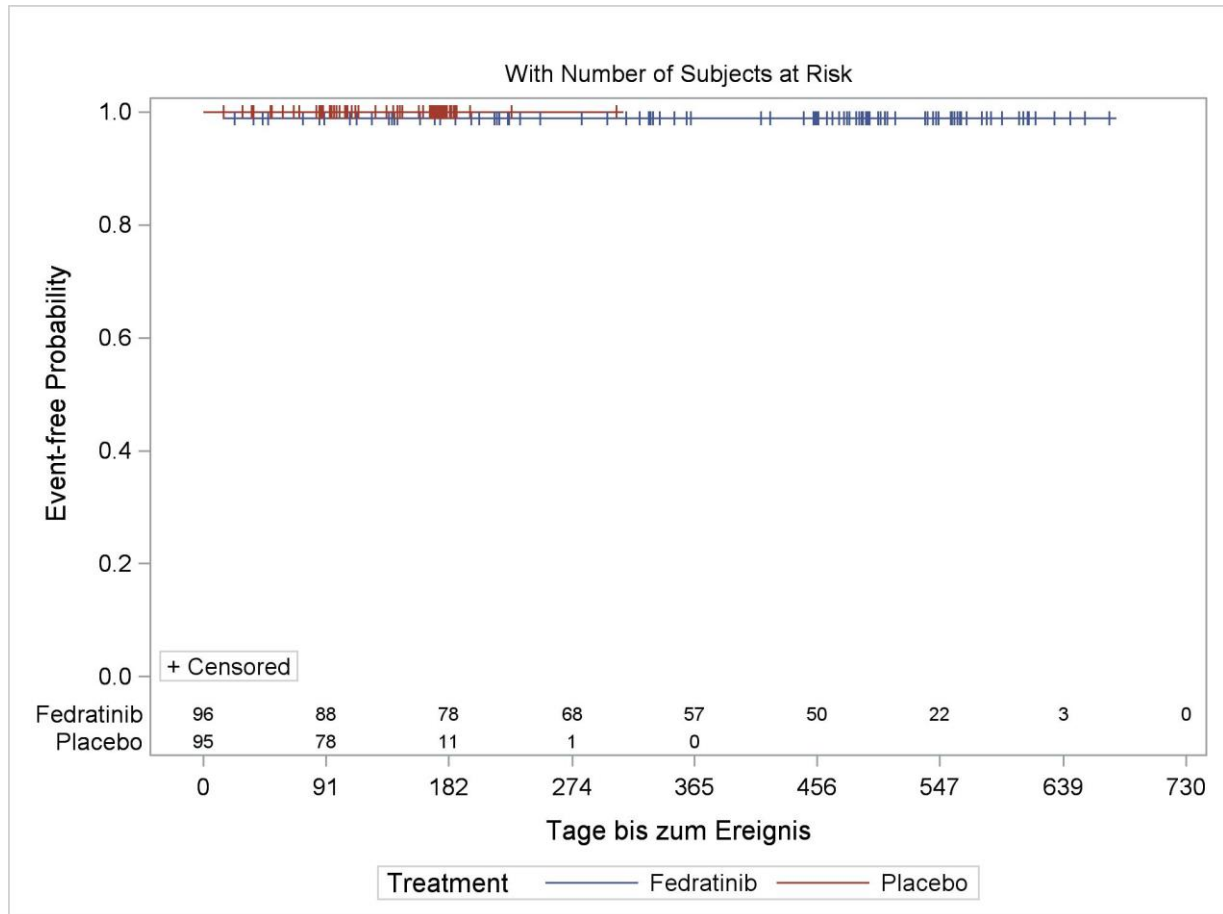


Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schwerwiegenden UESI Hyperamylasämie oder Hyperlipasämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

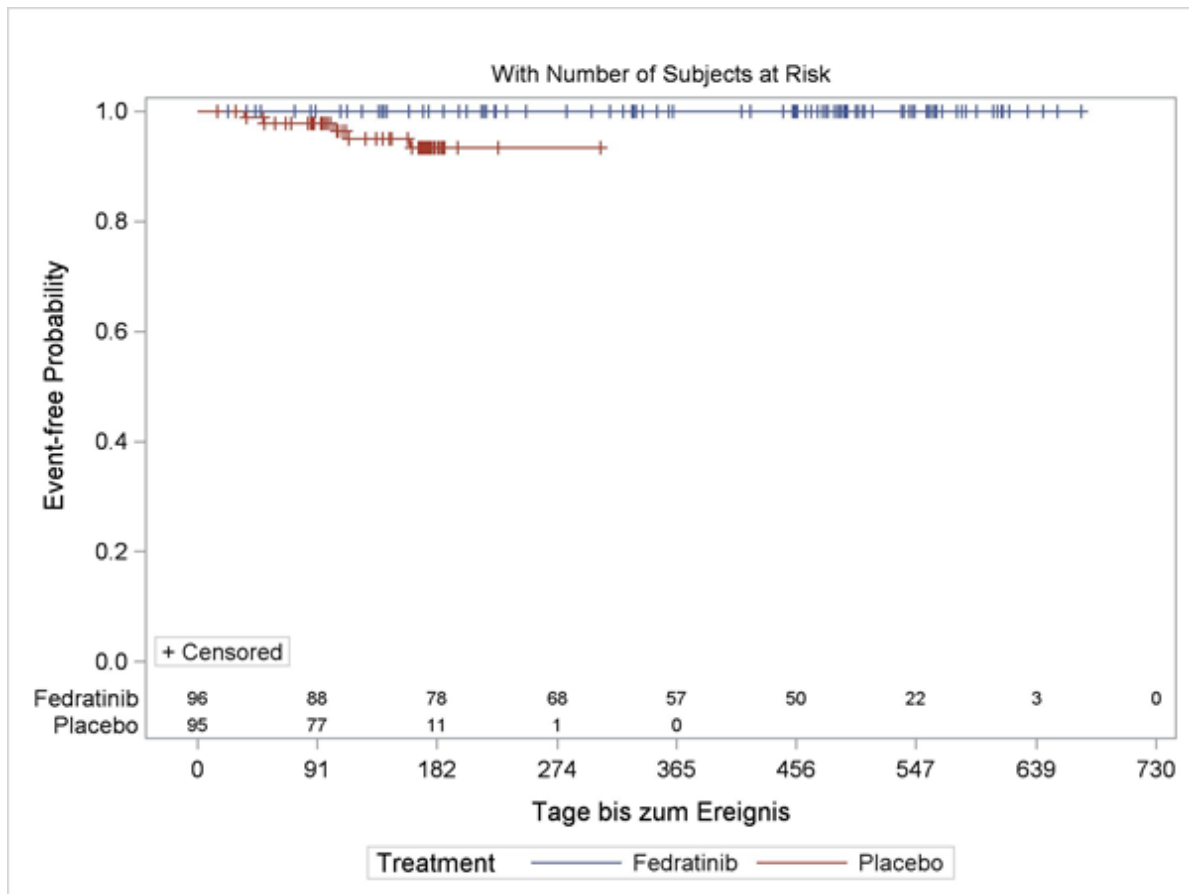
Zeit bis zum Auftreten des UESI Sekundäre Malignome

Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des UESI Sekundäre Malignome aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

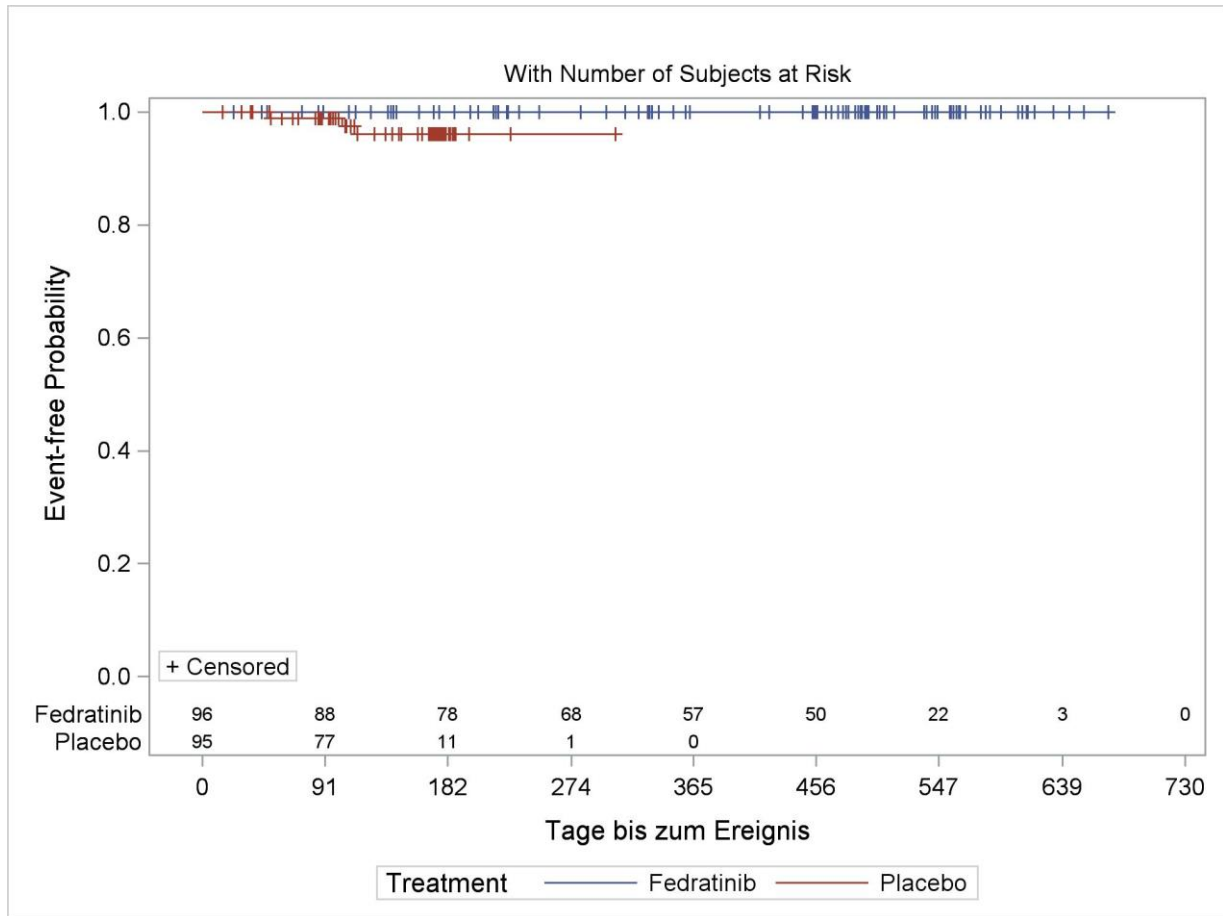


Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schwerwiegenden UESI Sekundäre Malignome aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

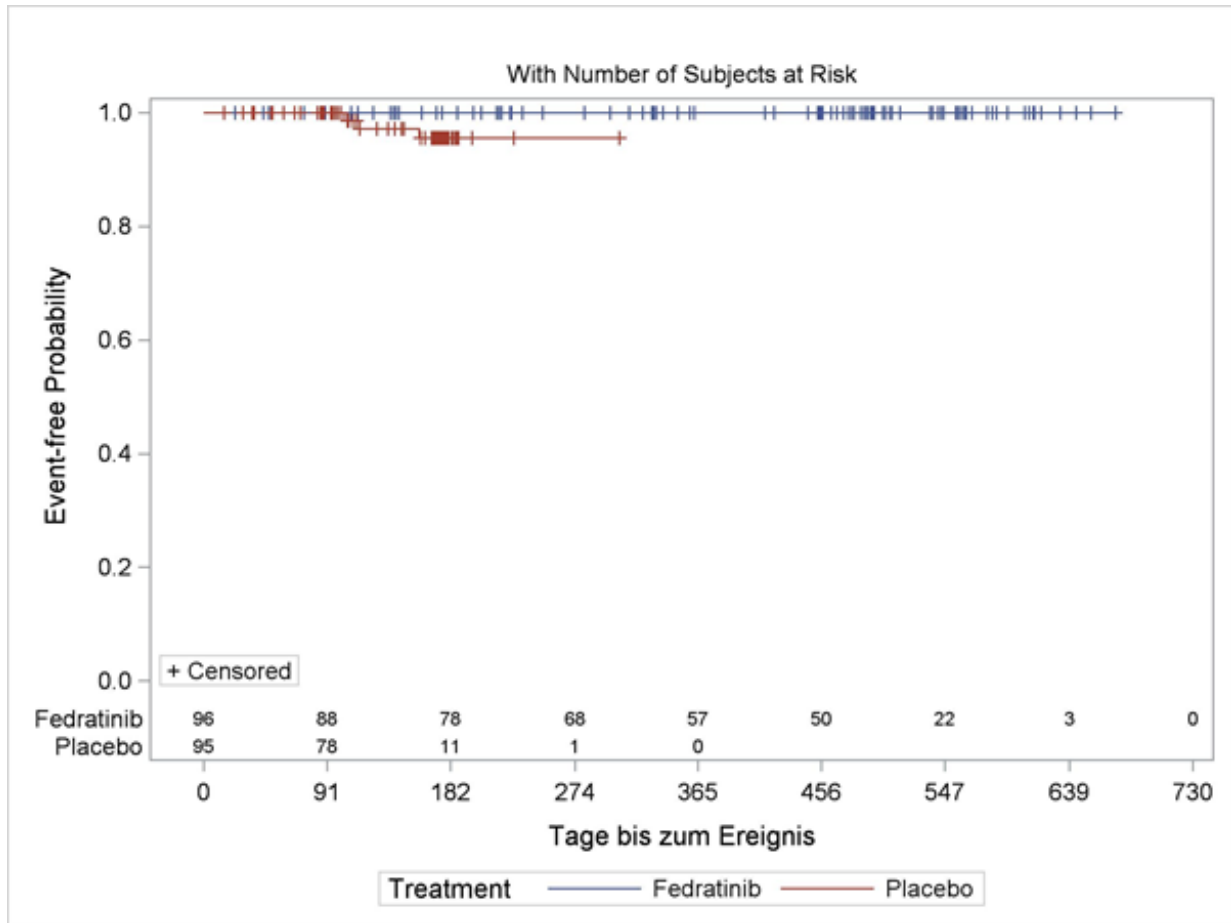


Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schweren UESI Sekundäre Malignome (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

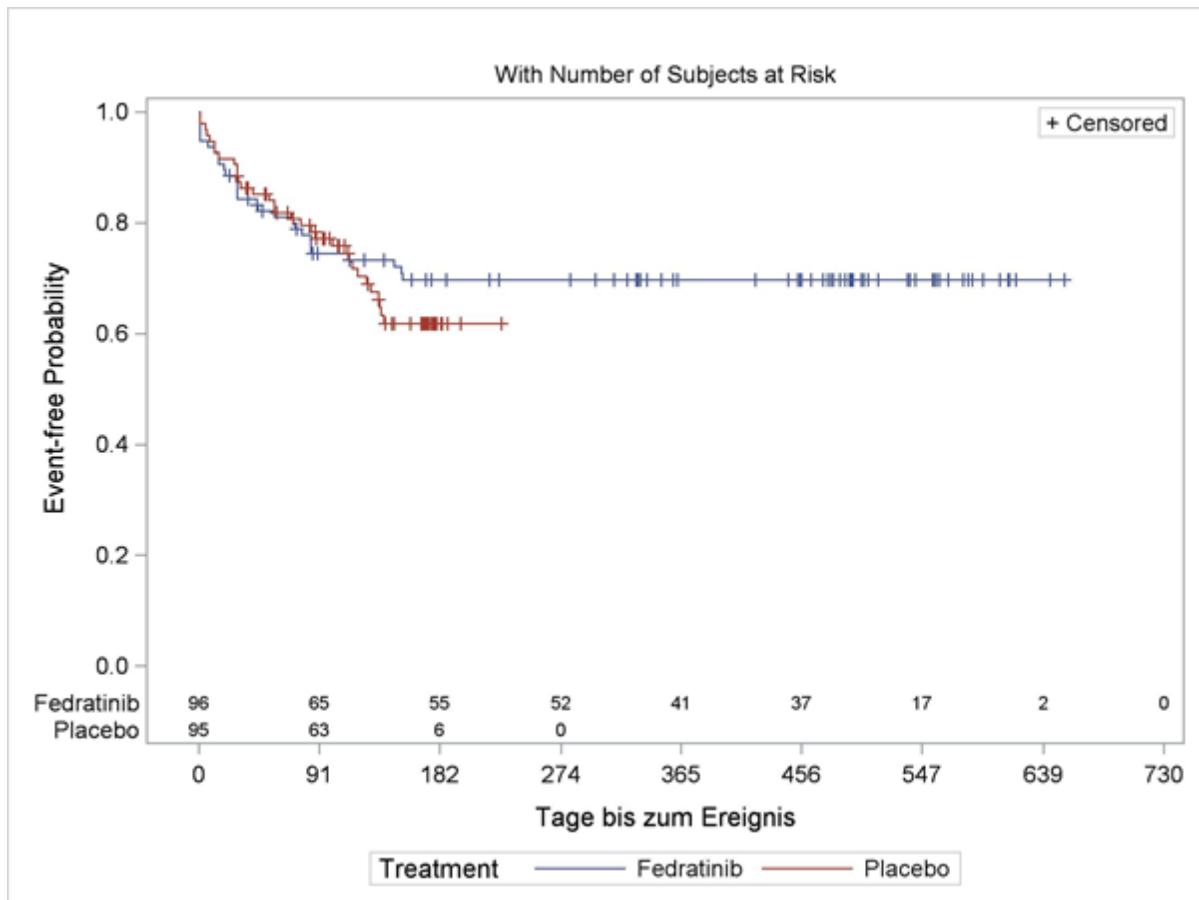
Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses nach MedDRA SOC

Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

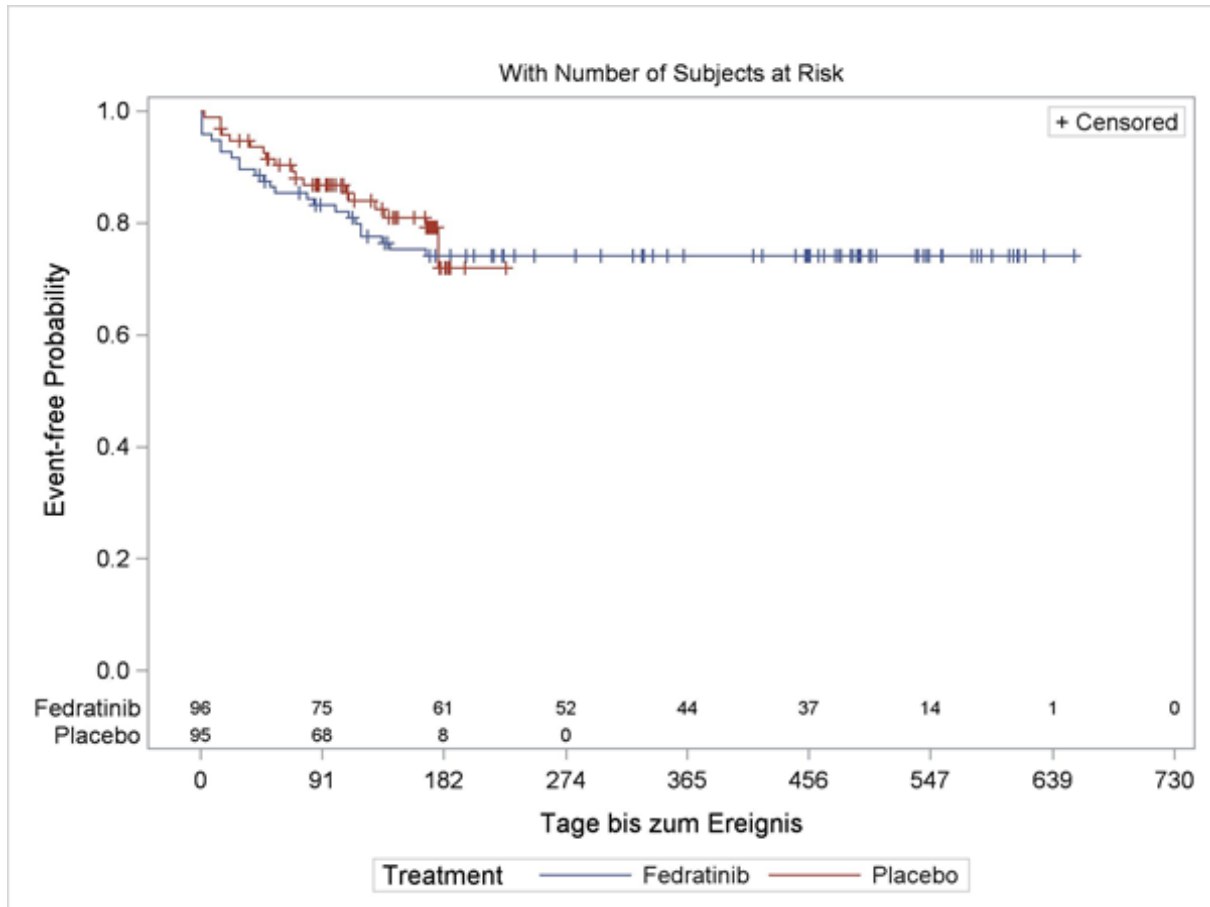


Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

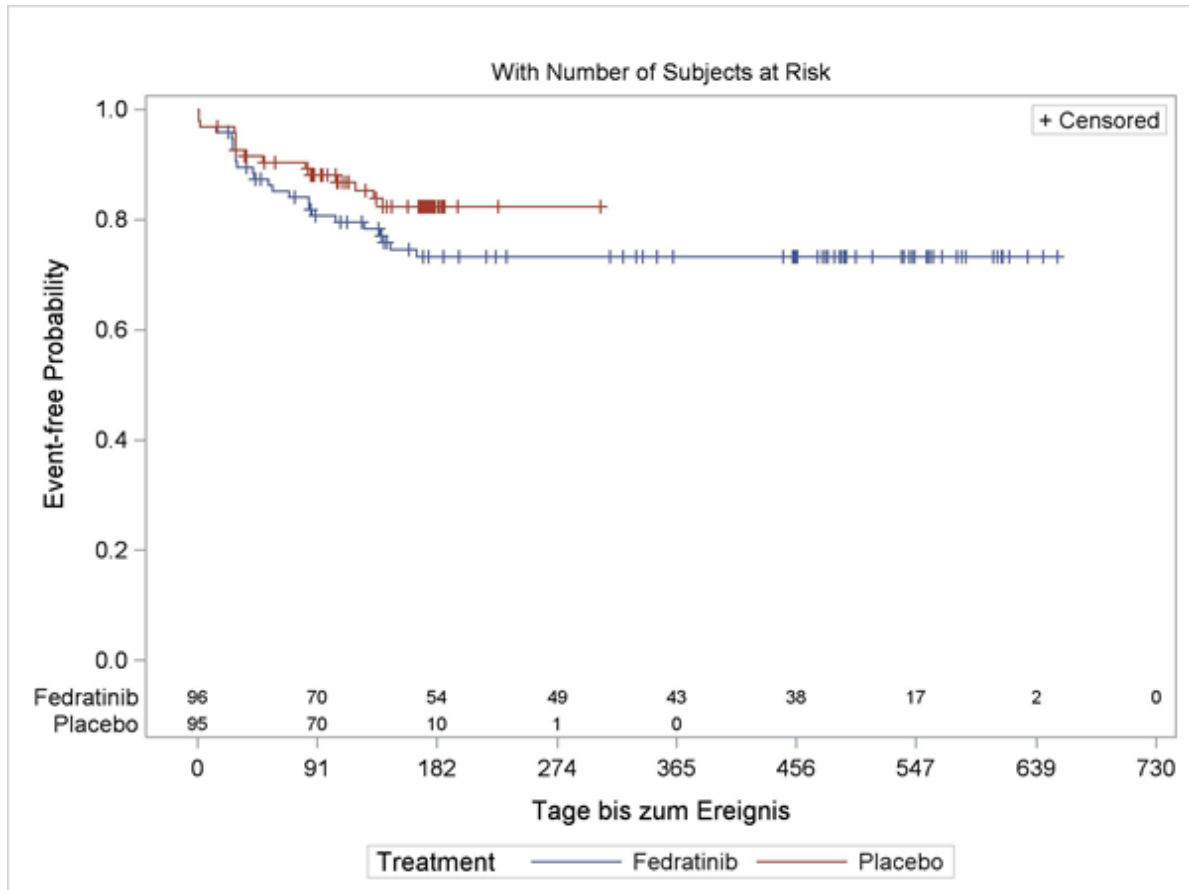


Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

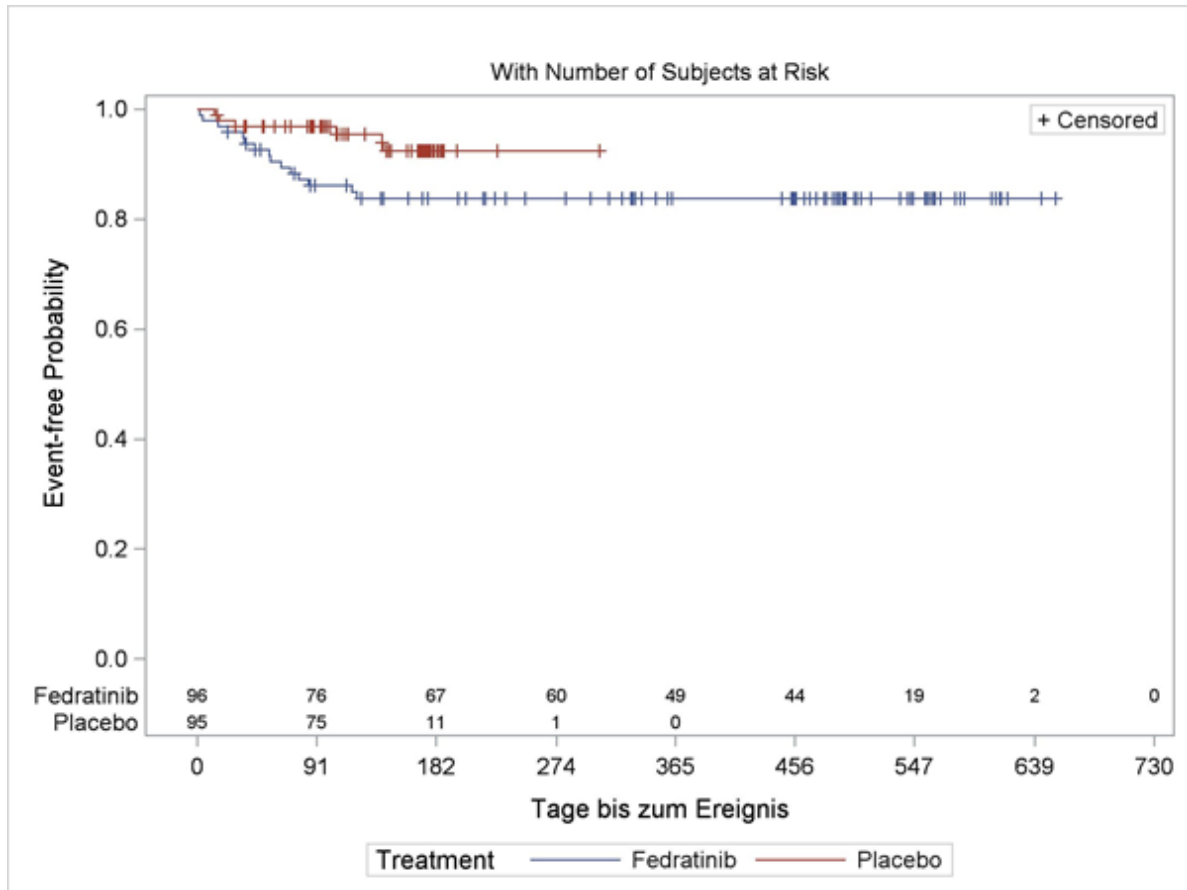


Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

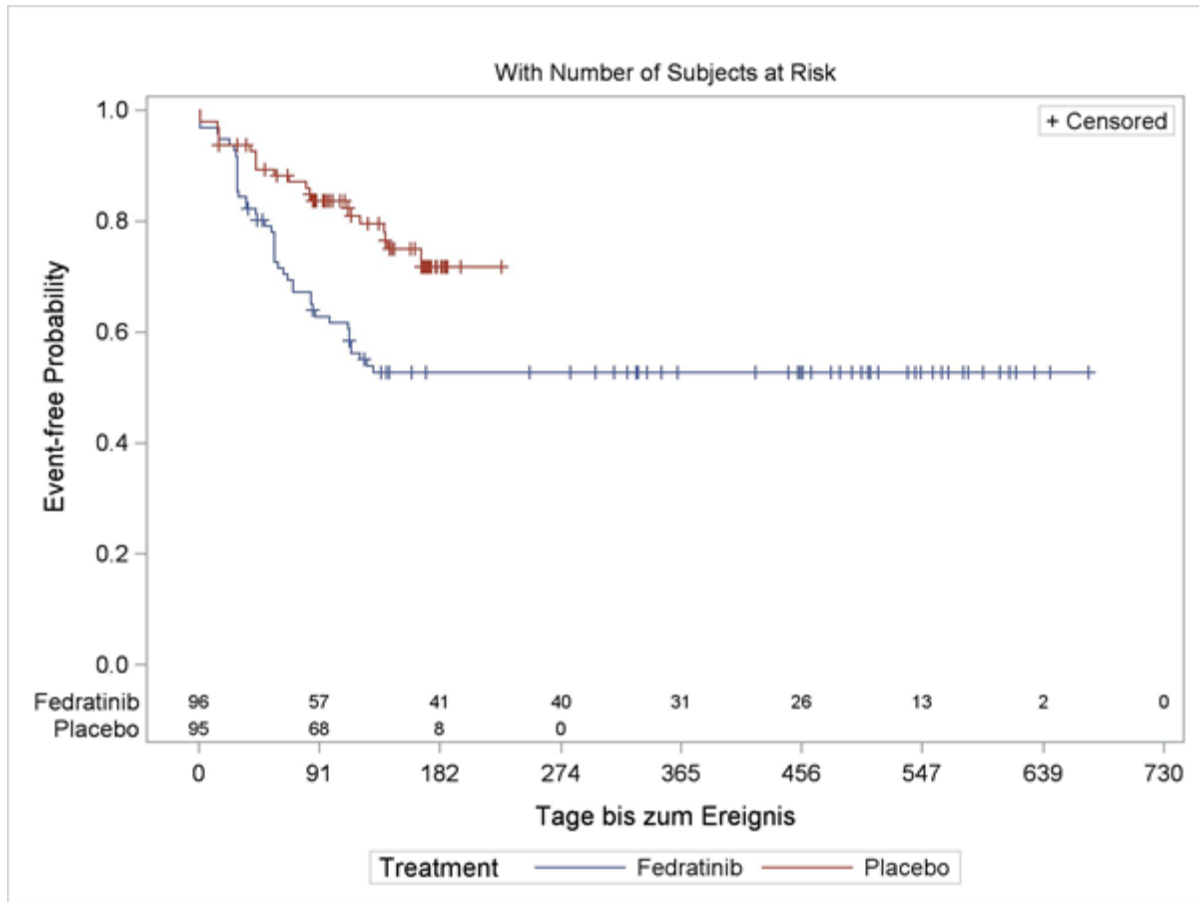


Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

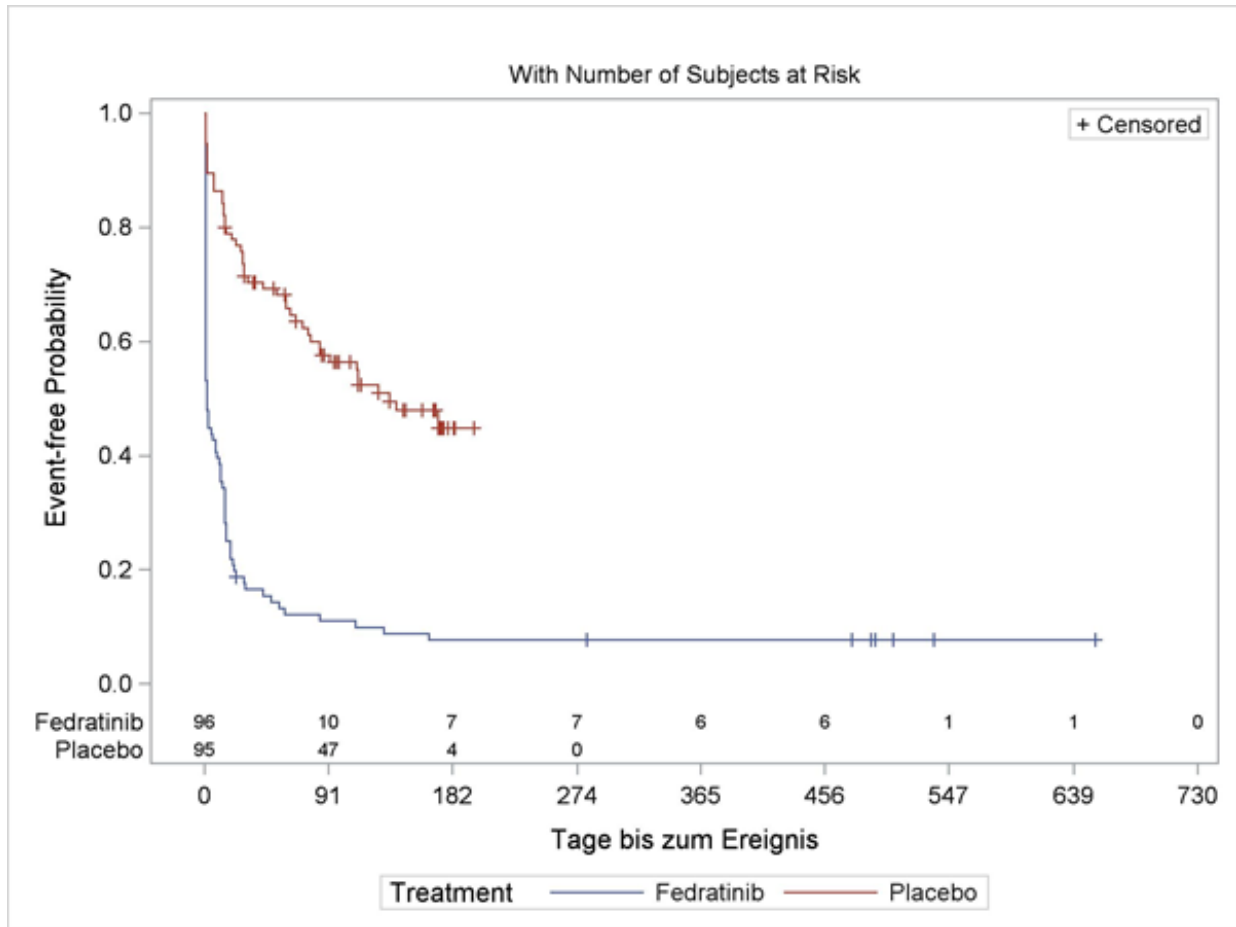


Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

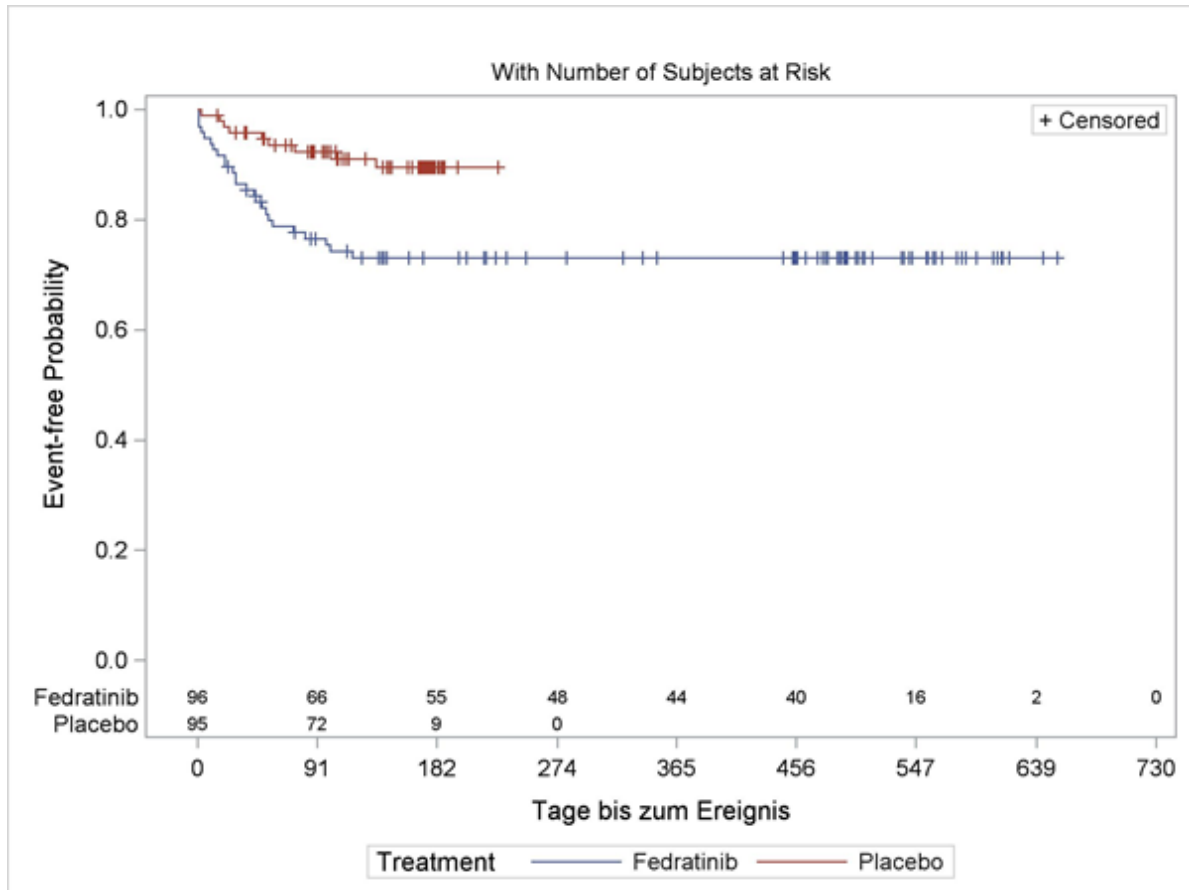


Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Erkrankungen des Nervensystems, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

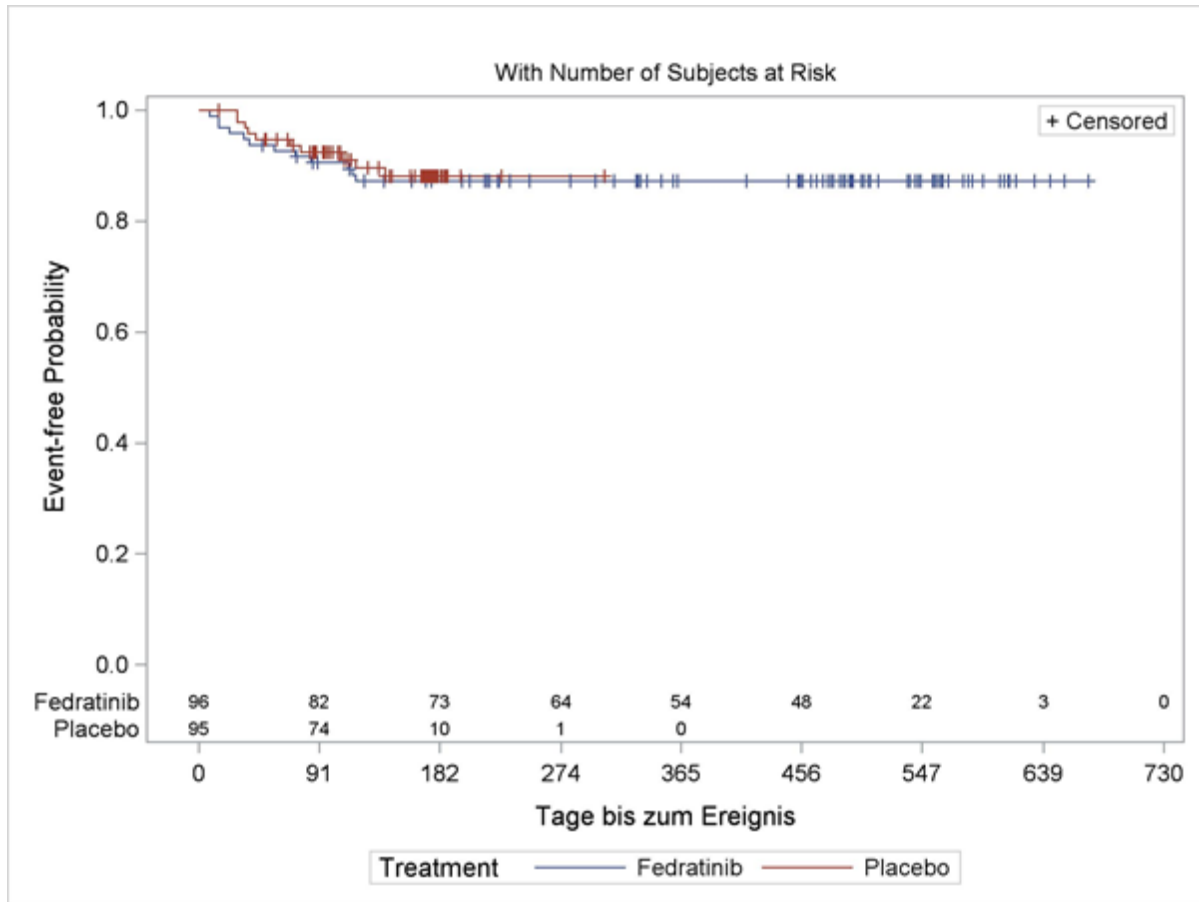


Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Herzerkrankungen, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

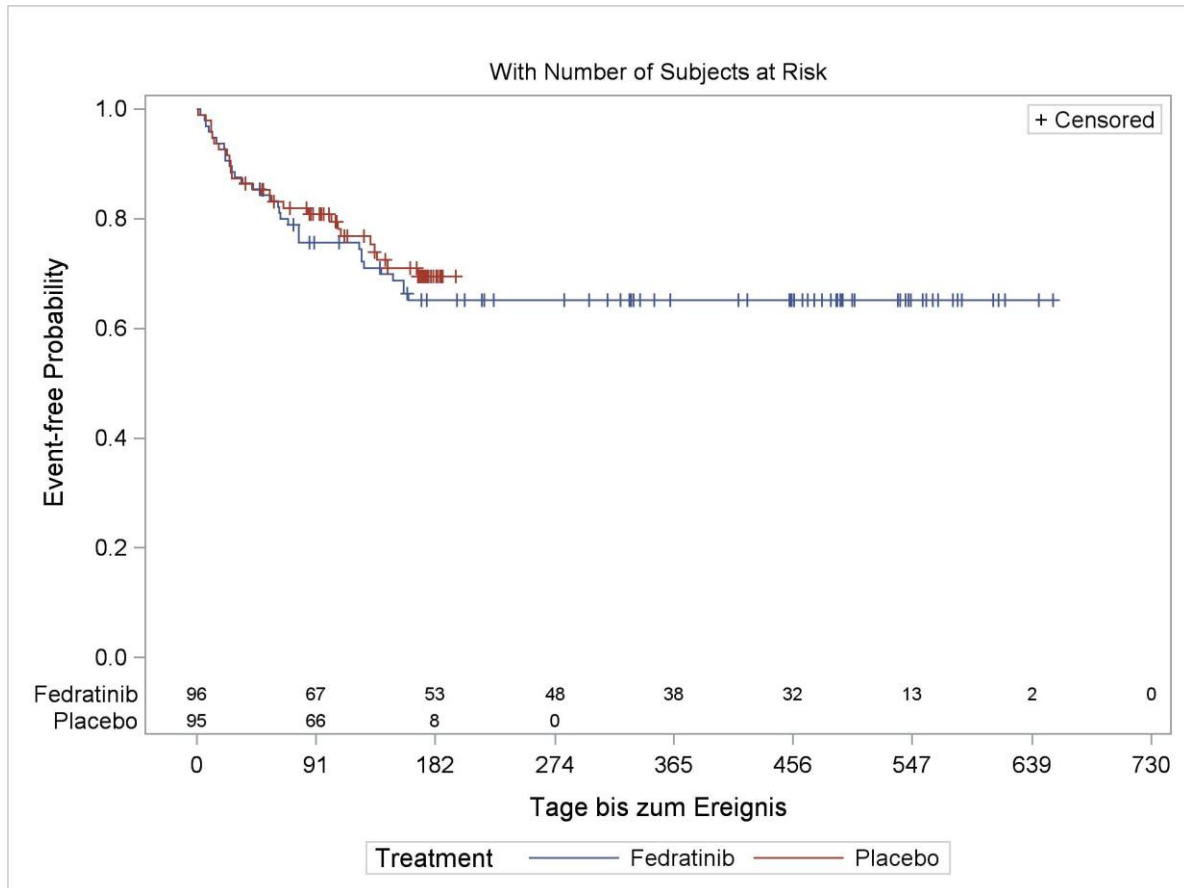


Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

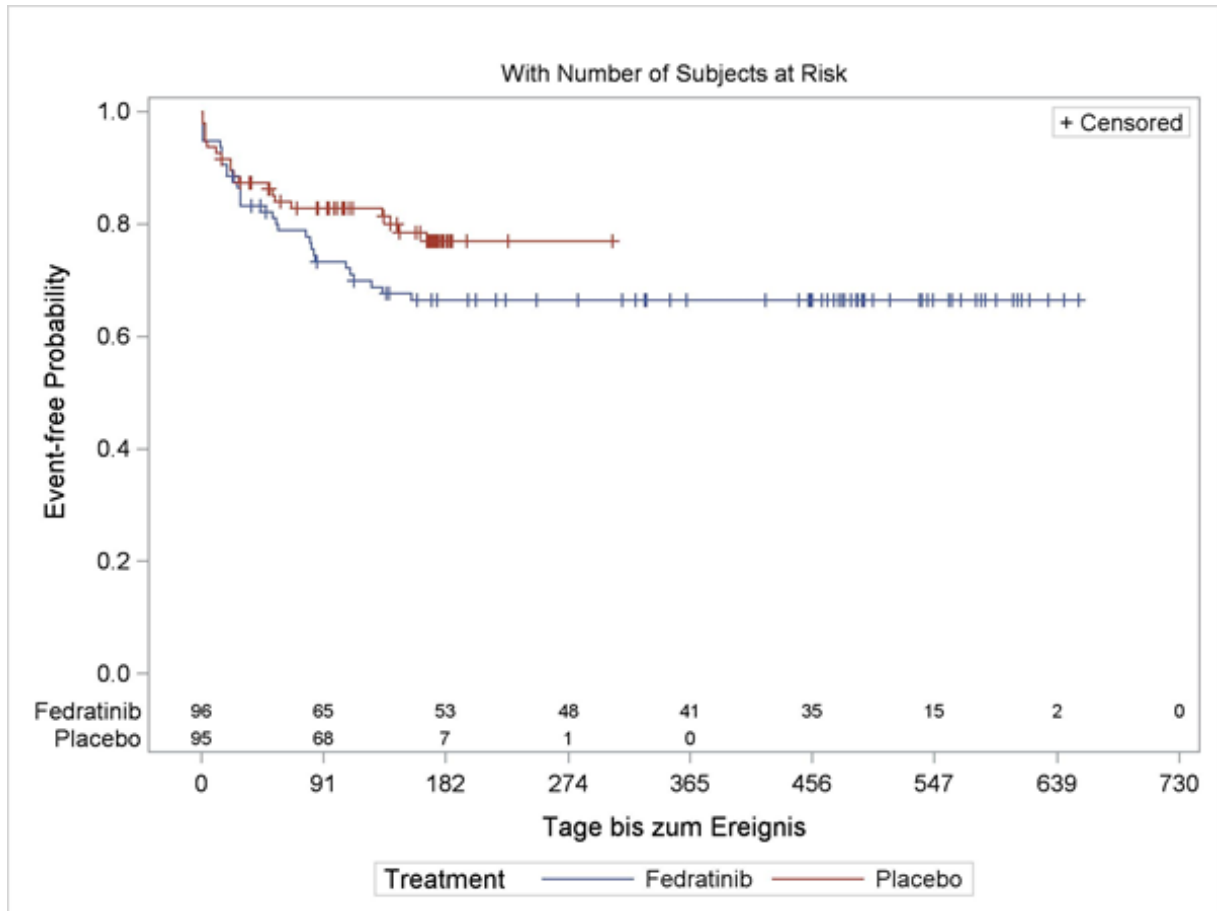


Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

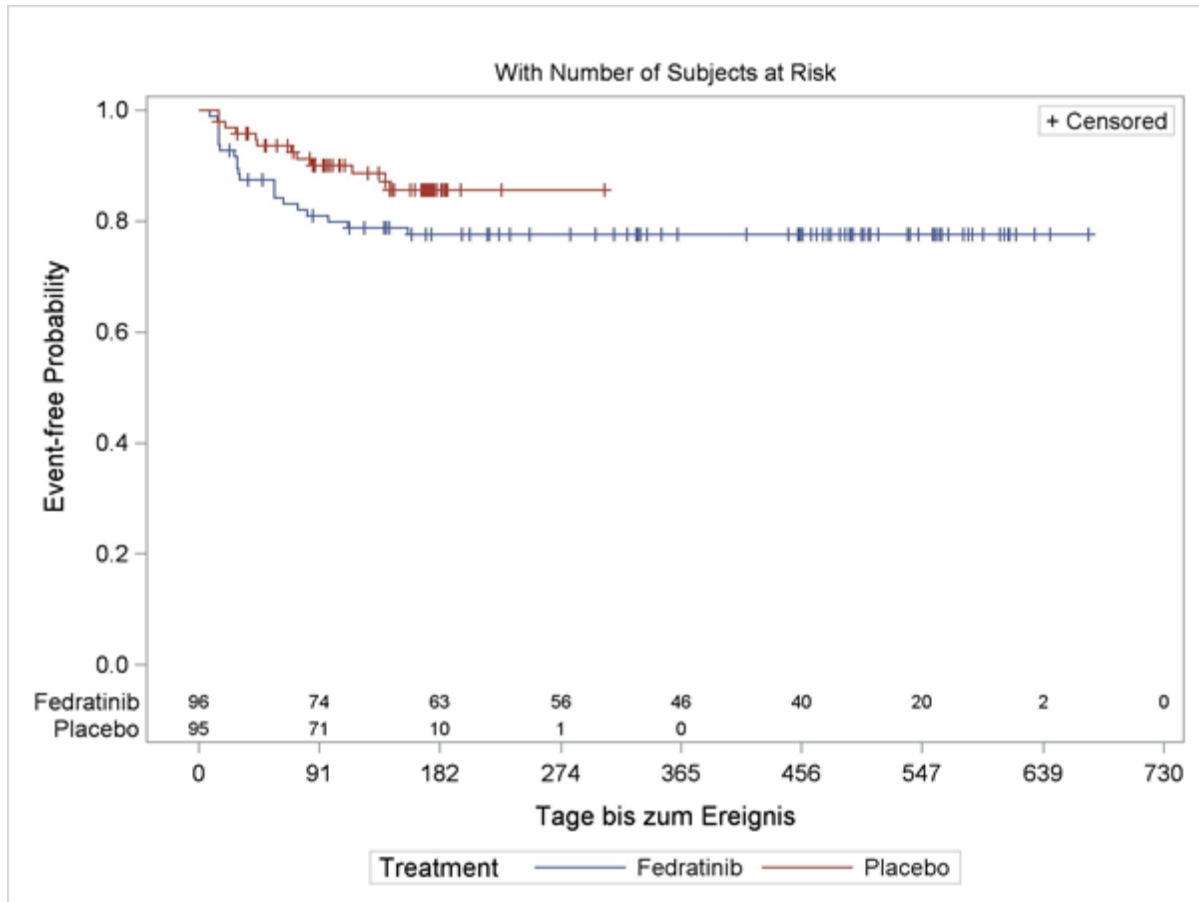


Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

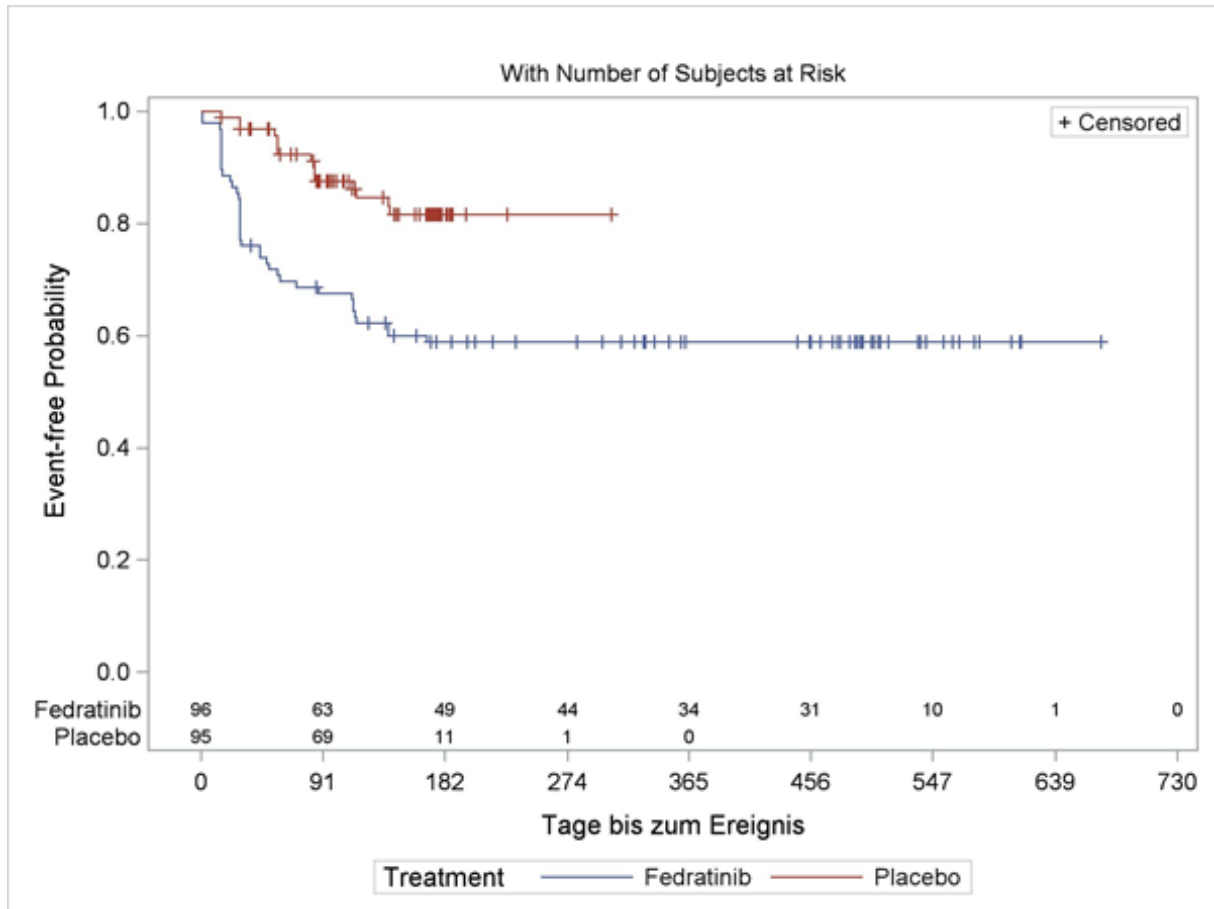


Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Untersuchungen, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

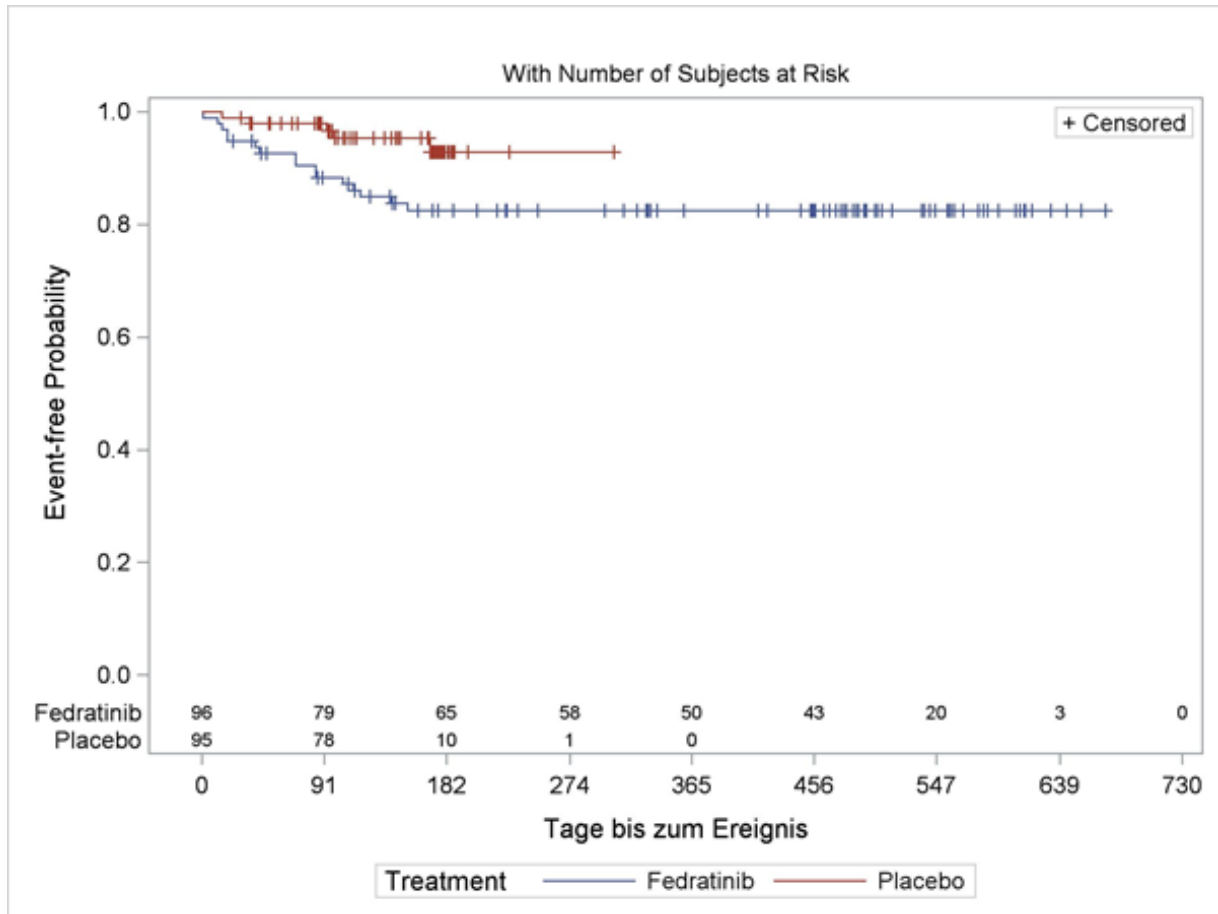


Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

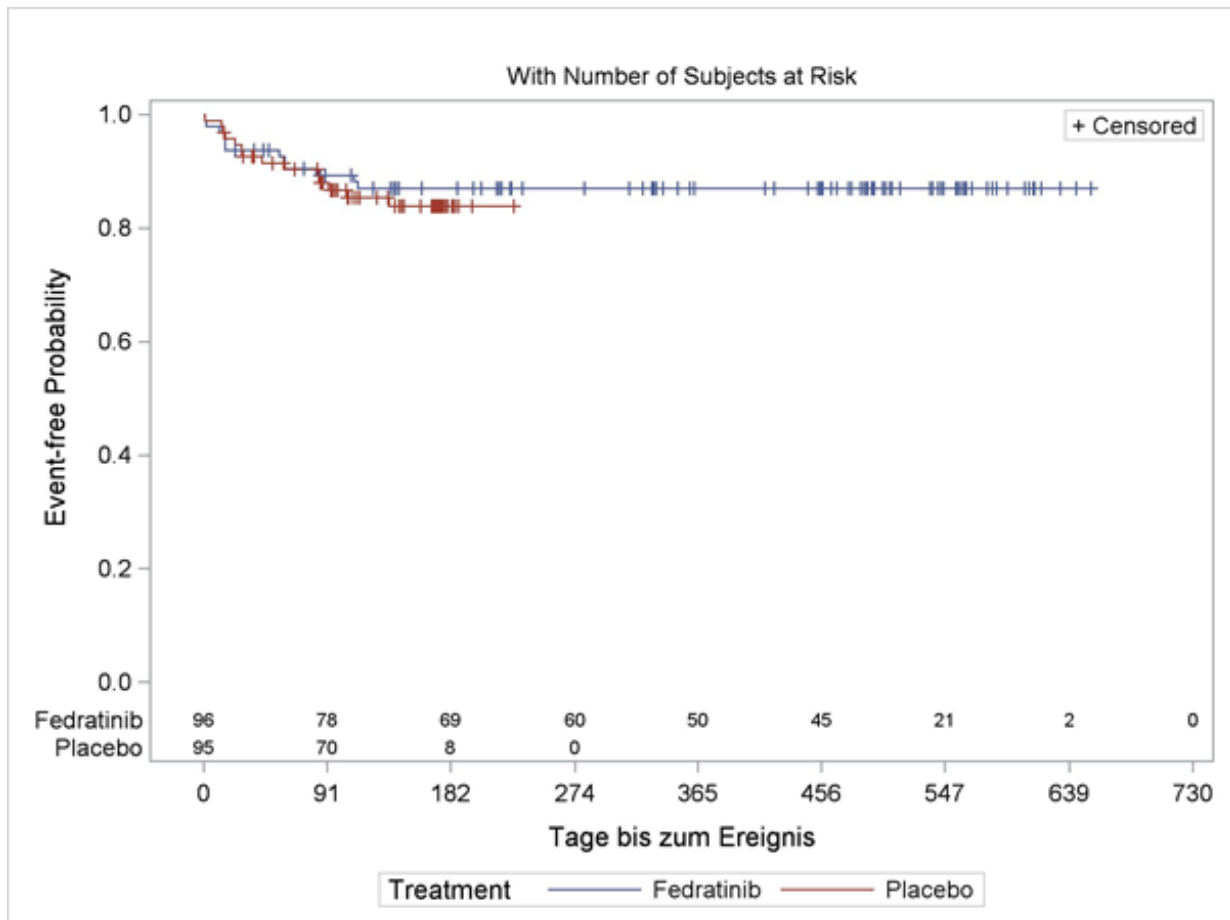
Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses nach MedDRA PT

Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Abdominalschmerz, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

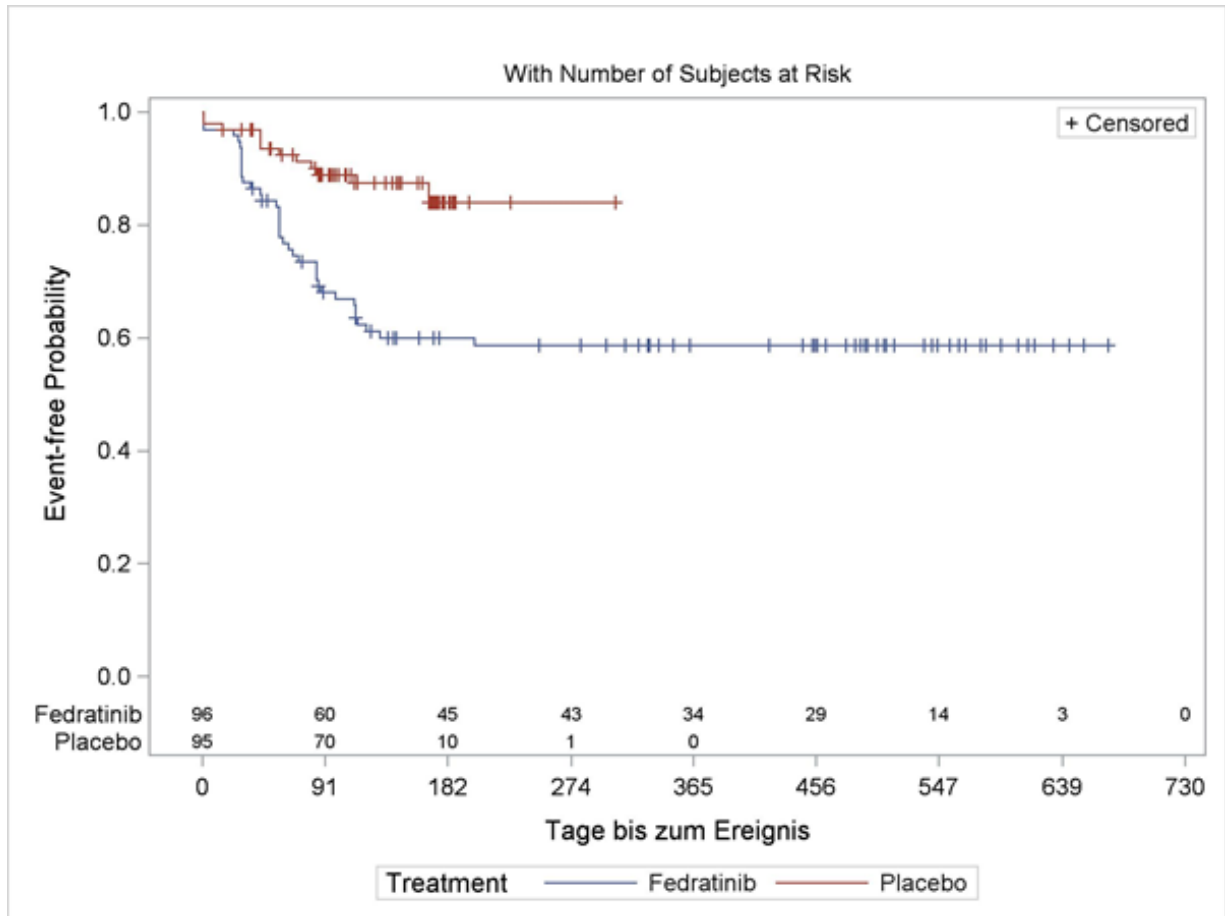


Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Anämie, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

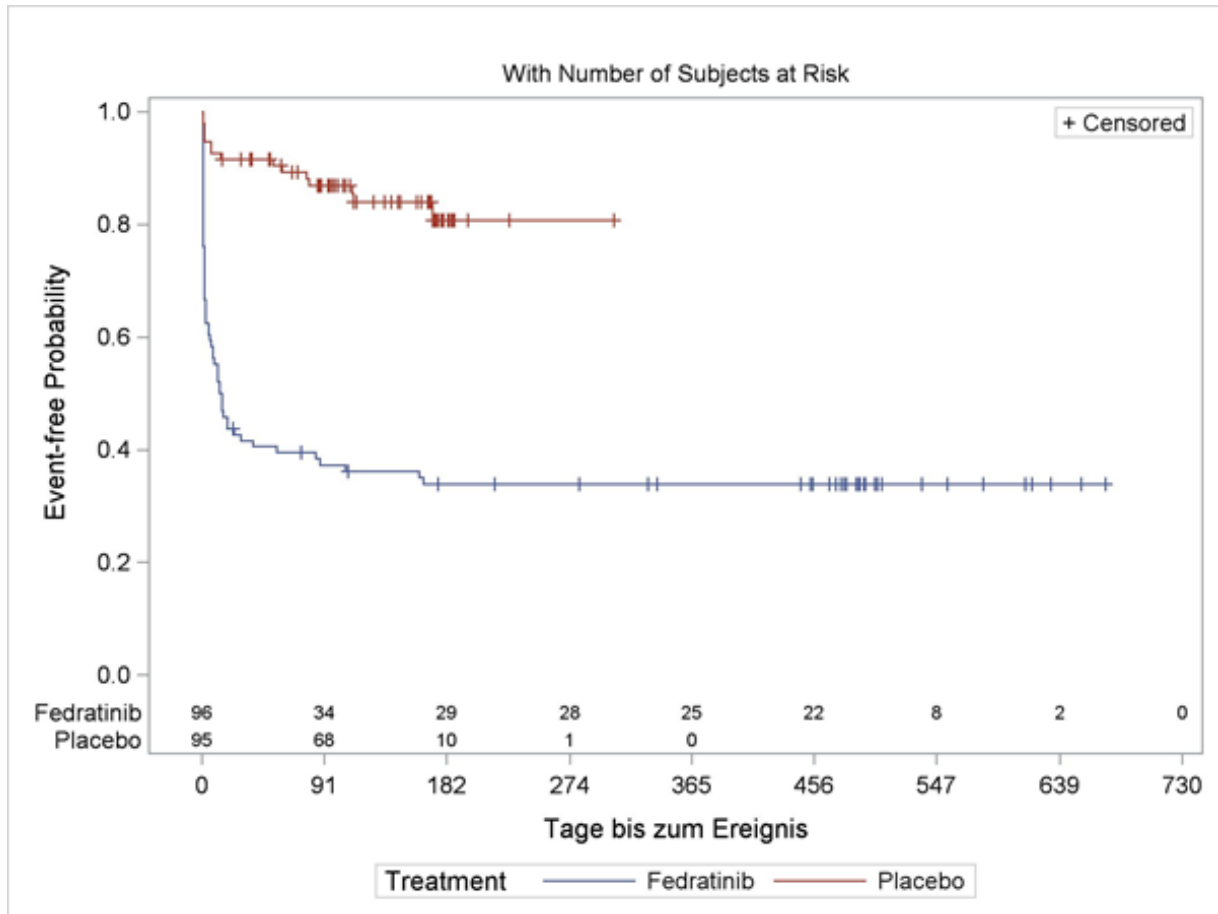


Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Diarrhoe, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

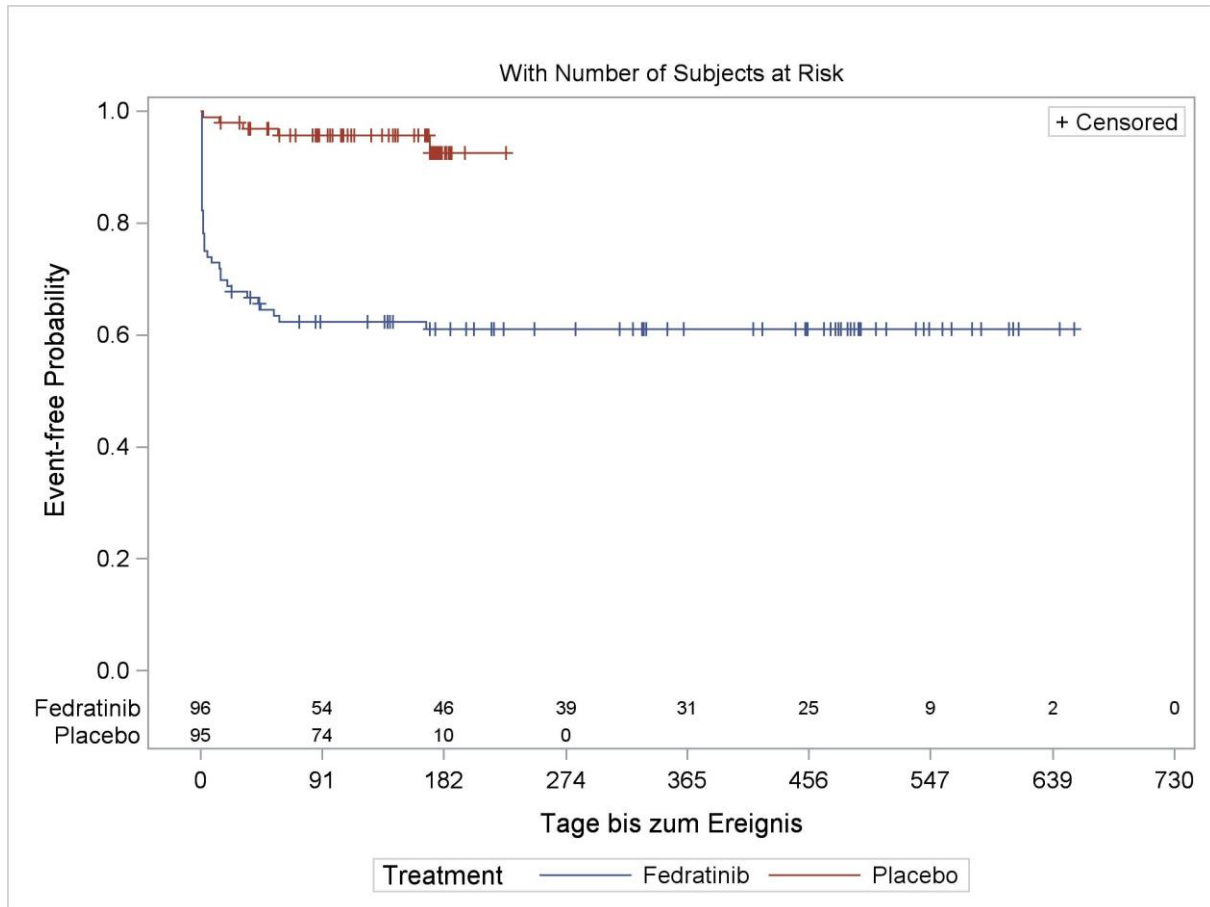


Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Erbrechen, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

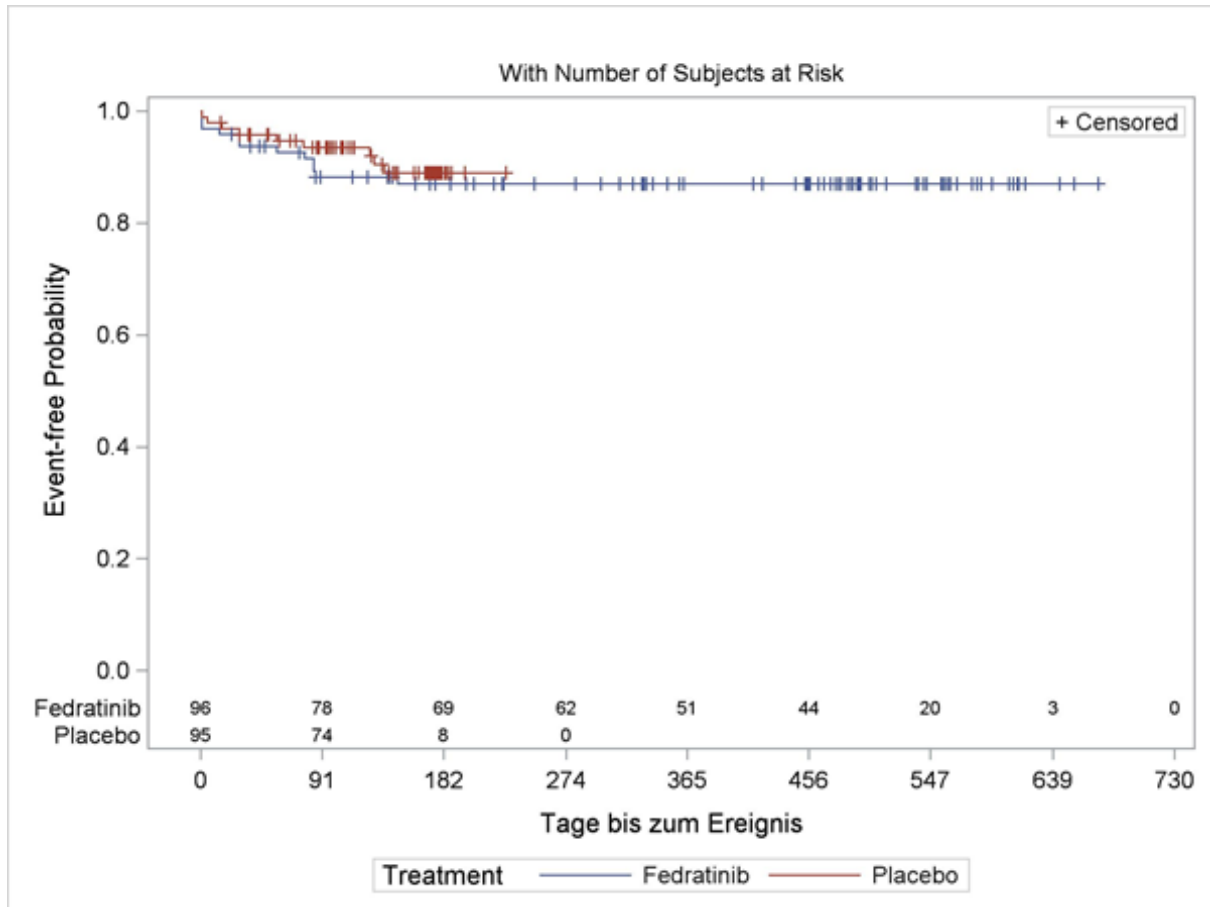


Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Ermüdung, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

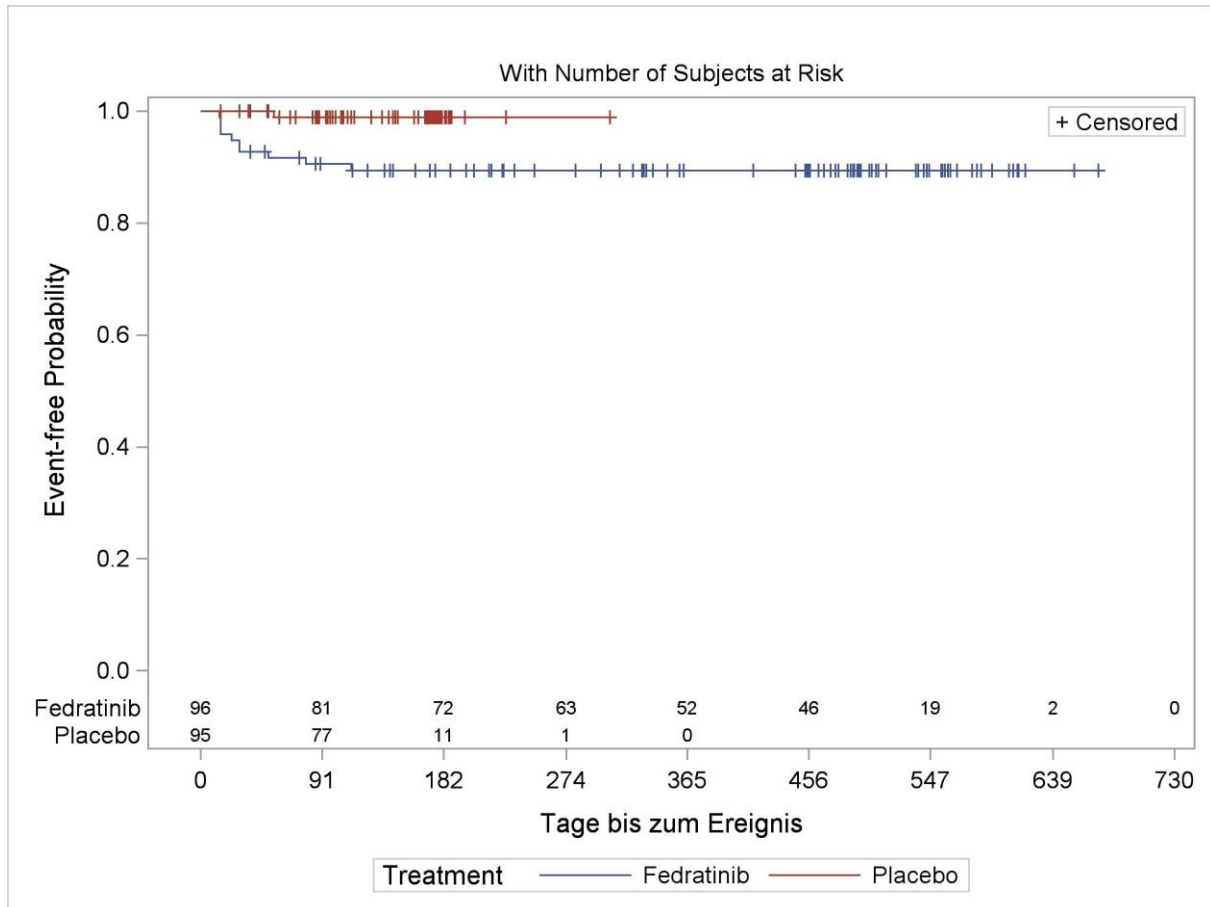


Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Kreatinin im Blut erhöht, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

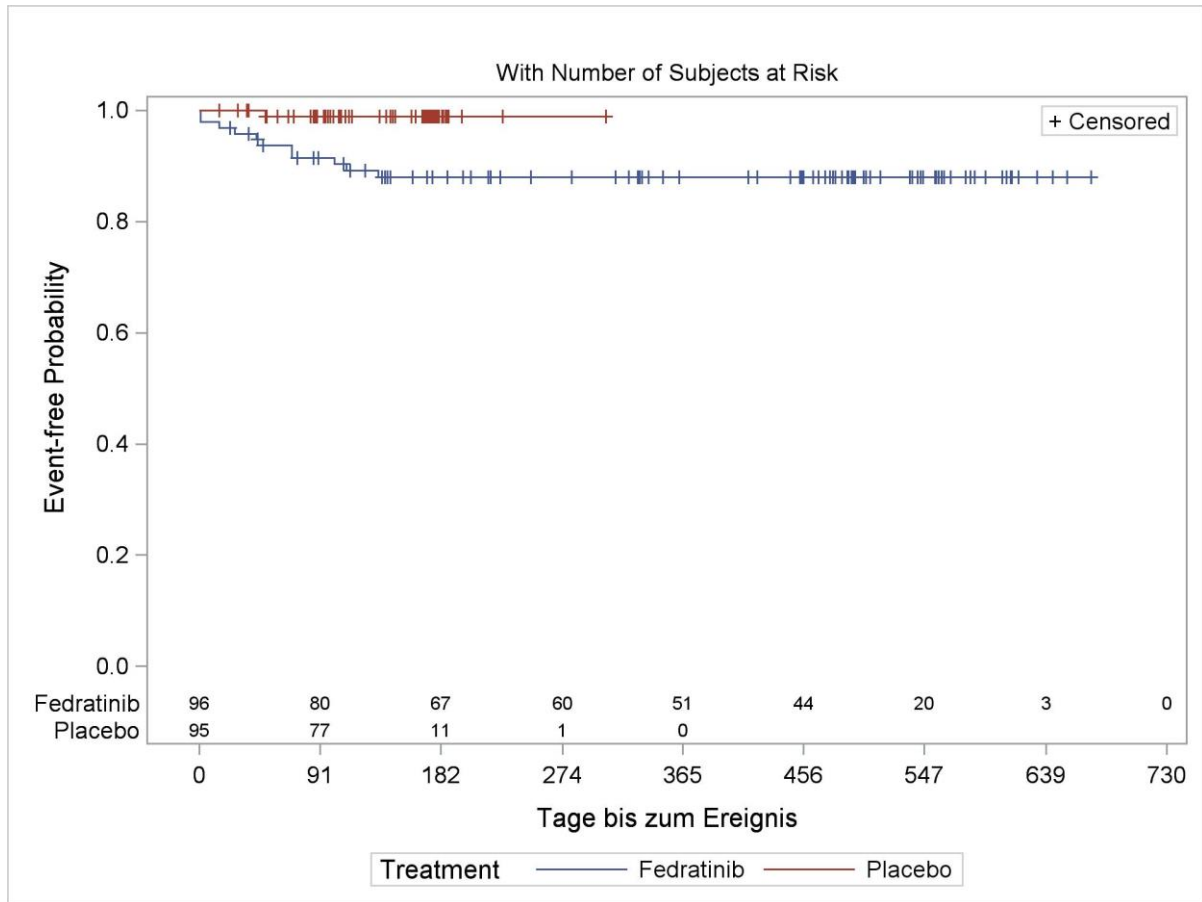


Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Muskelspasmen, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

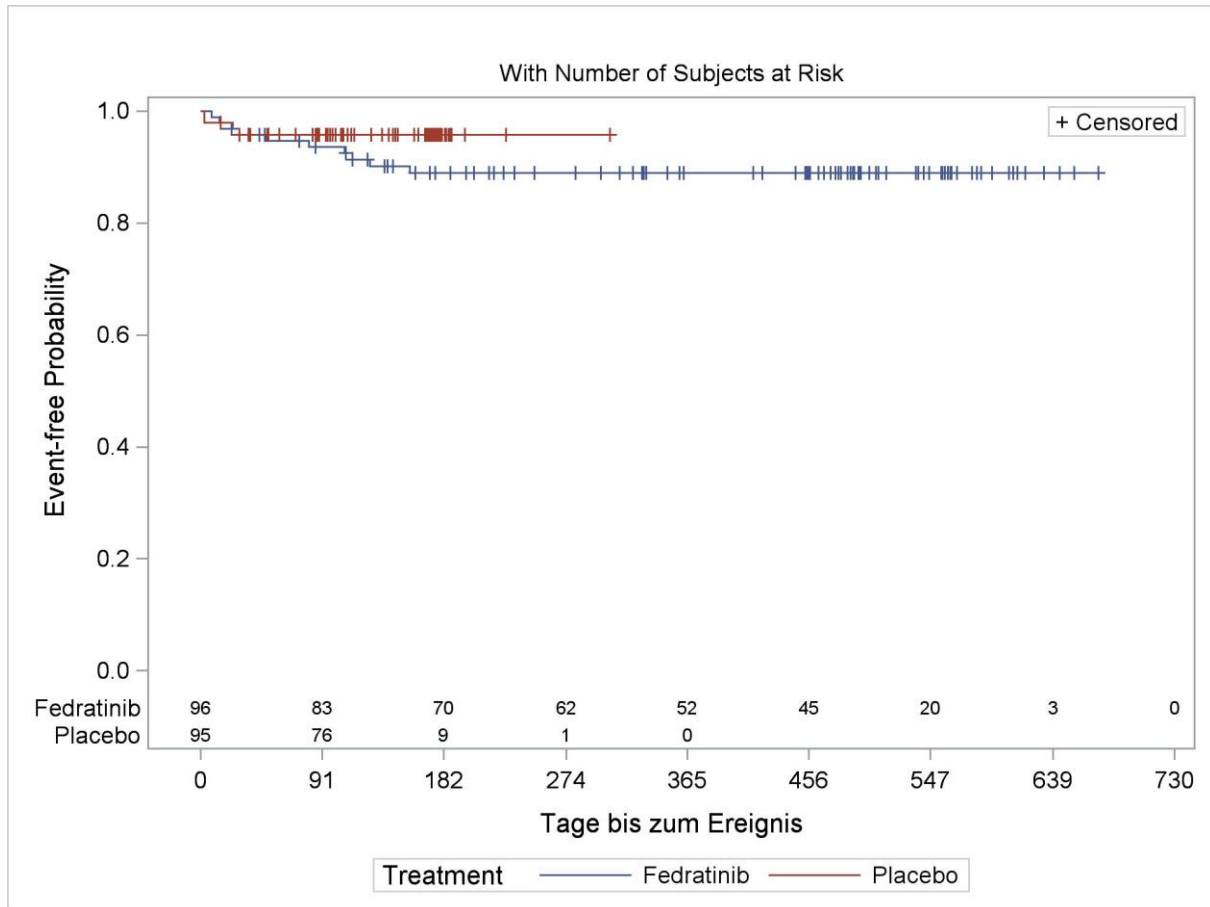


Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Schmerz in einer Extremität, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

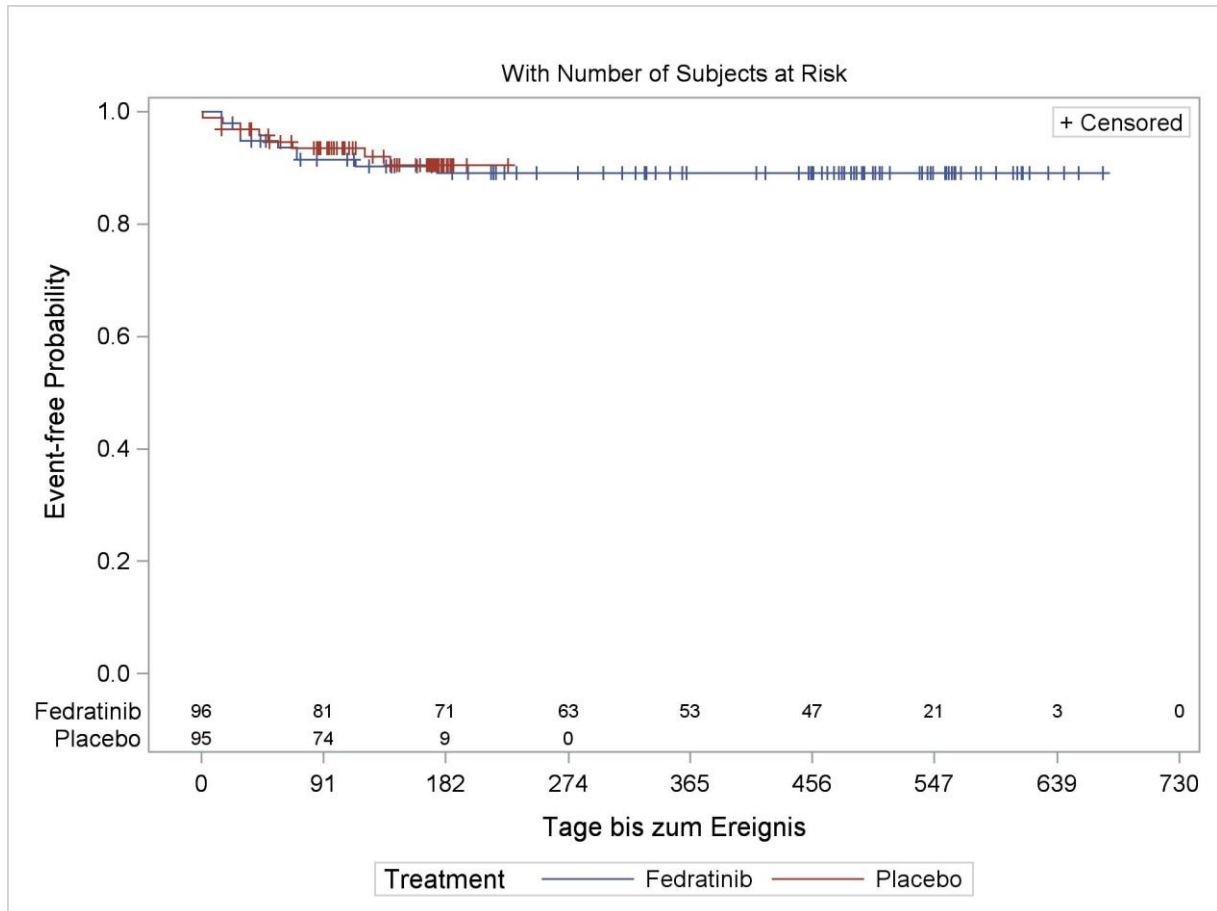


Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Thrombozytopenie, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

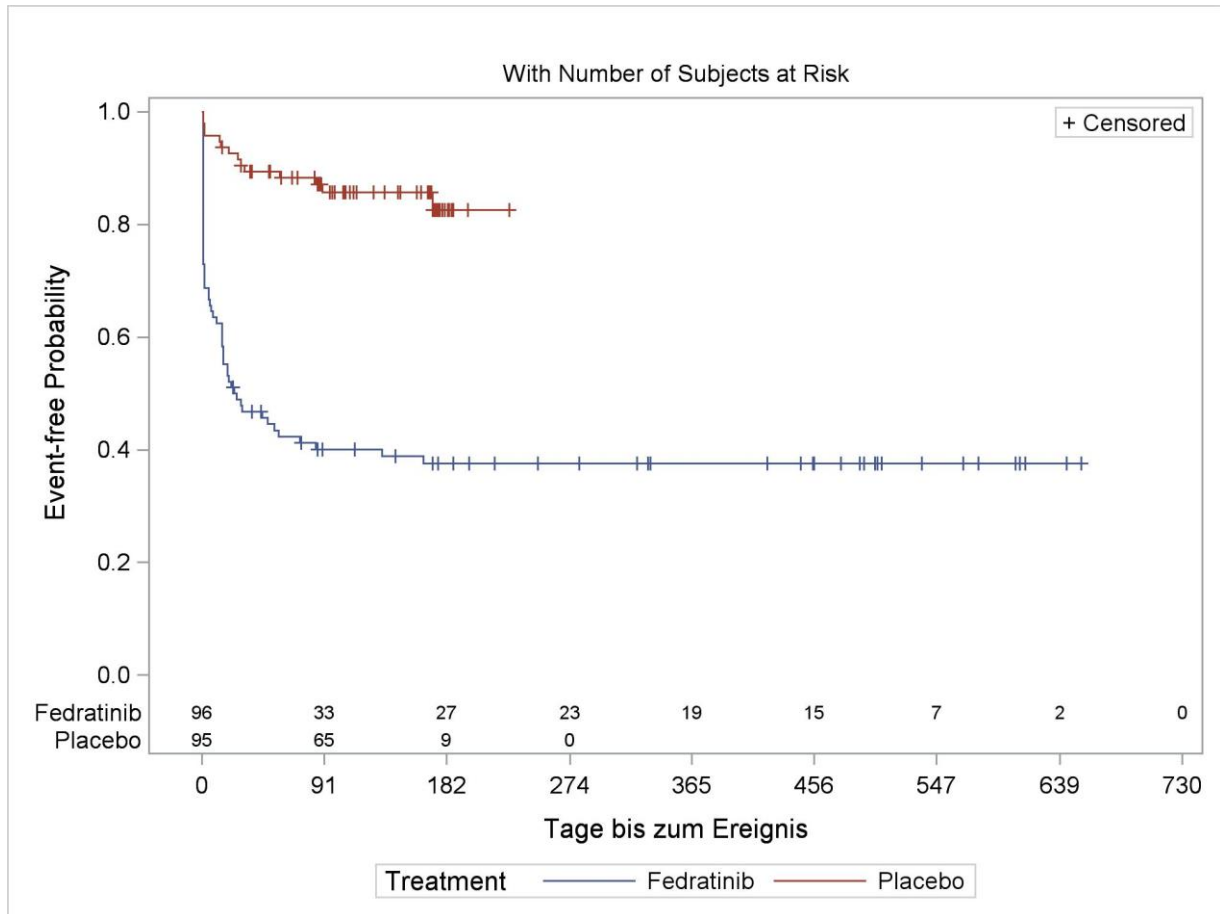


Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Übelkeit, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE) nach MedDRA SOC

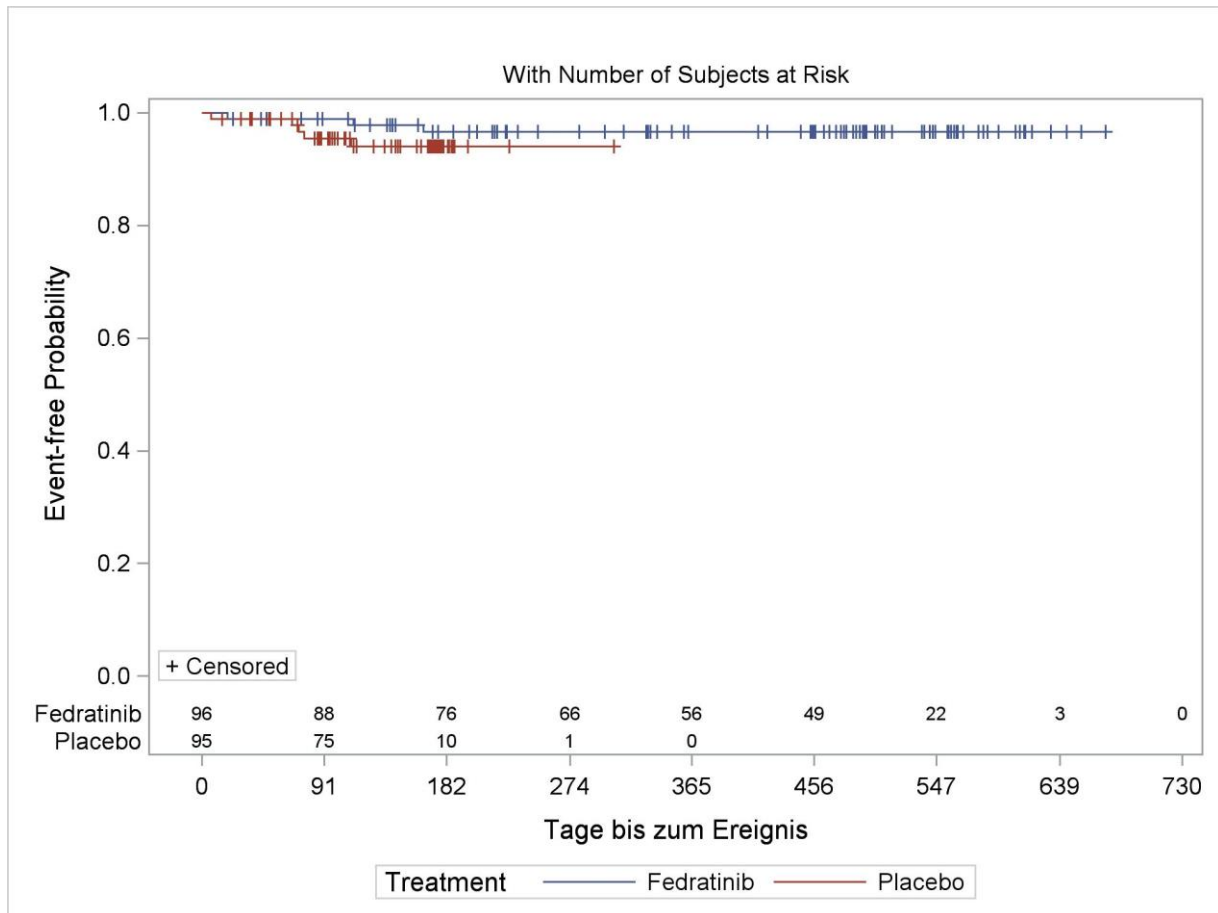


Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE, SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

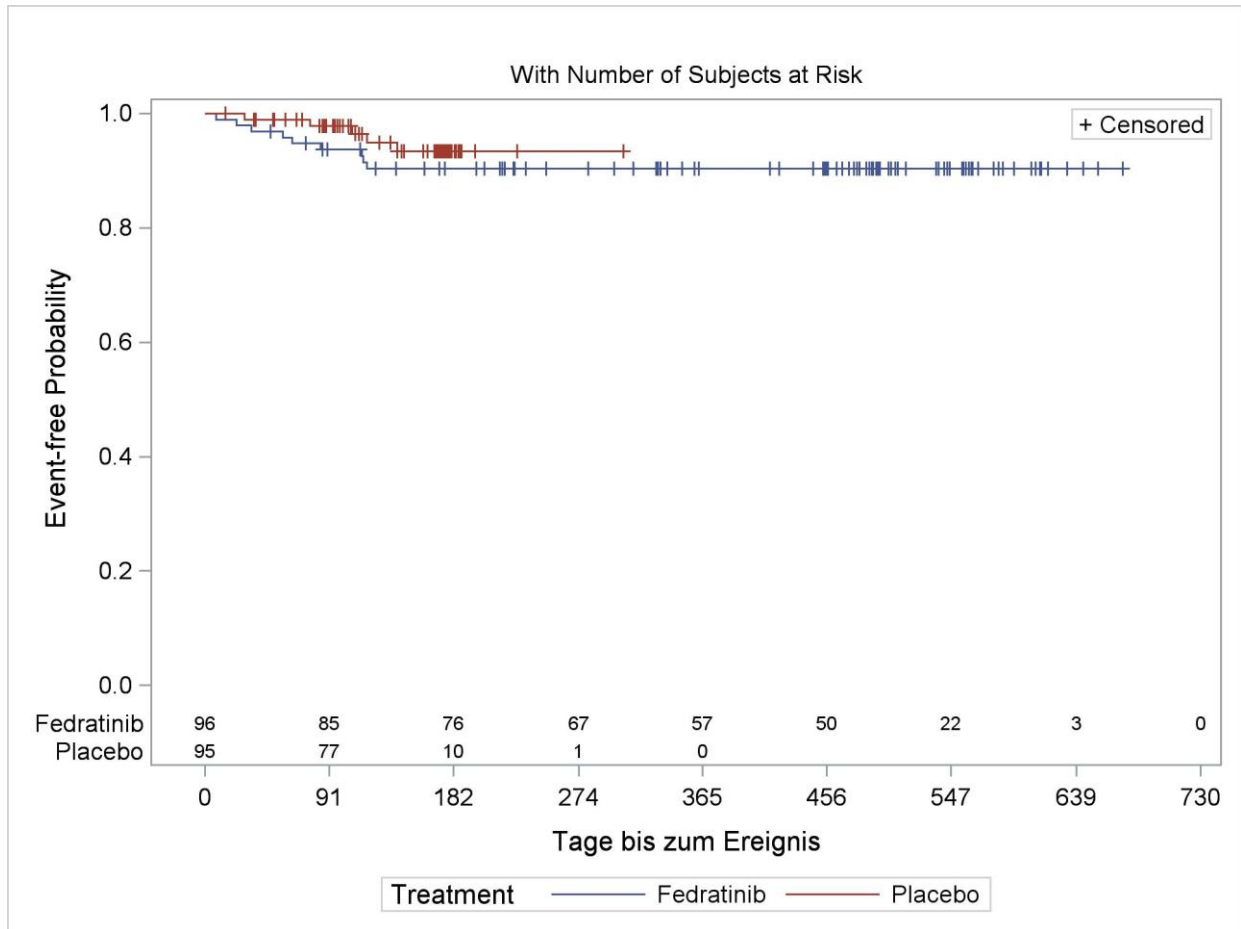


Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE, SOC Herzerkrankungen, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

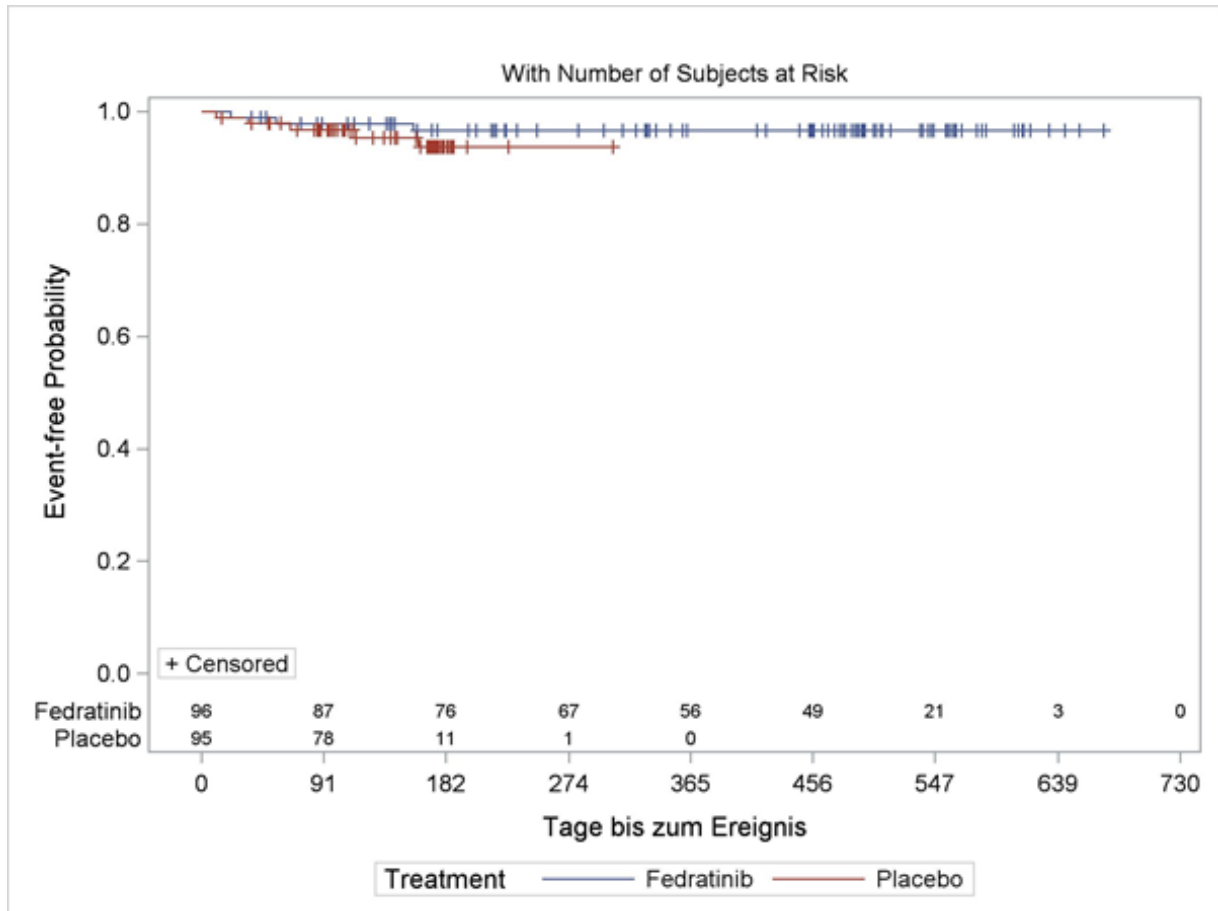


Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE, SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE) nach MedDRA PT

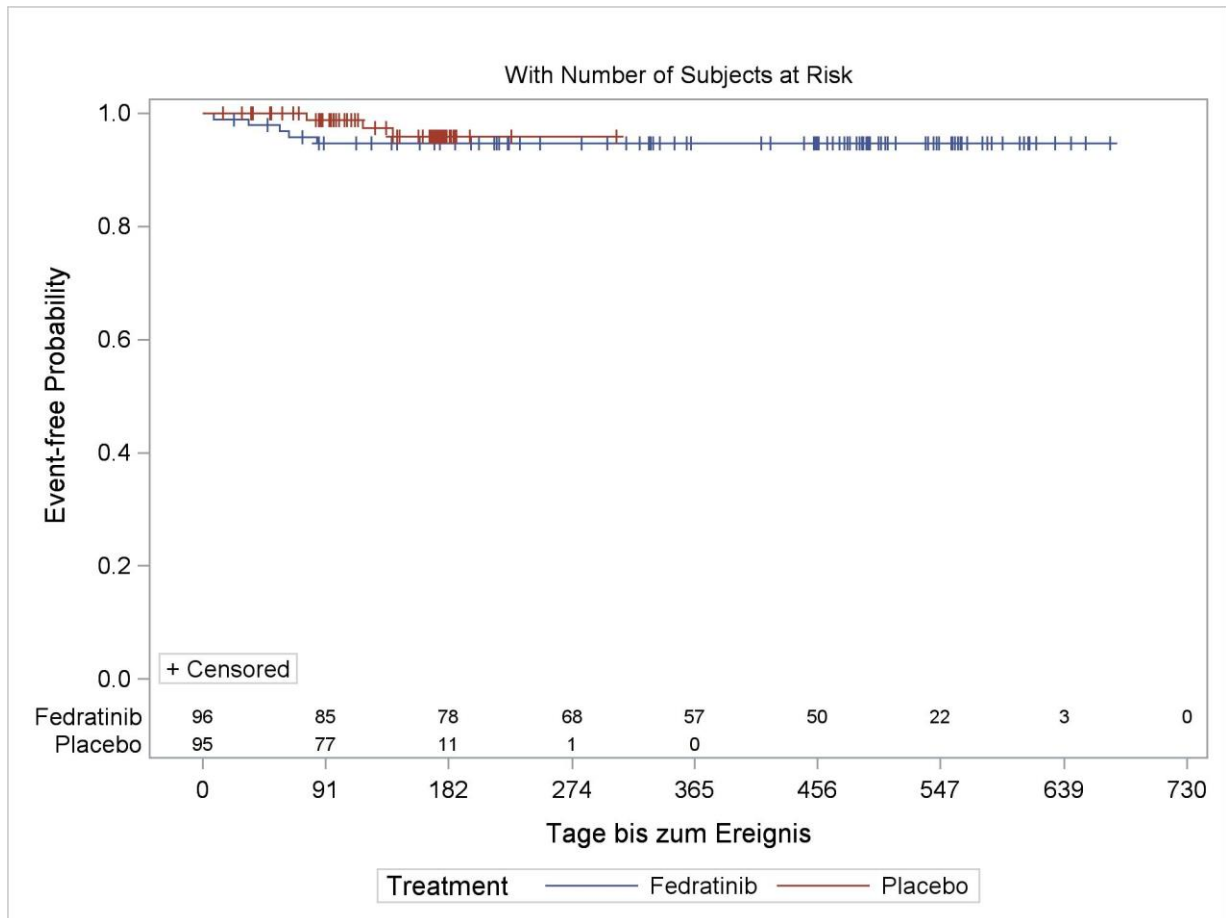


Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE, PT Herzinsuffizienz, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) nach MedDRA SOC

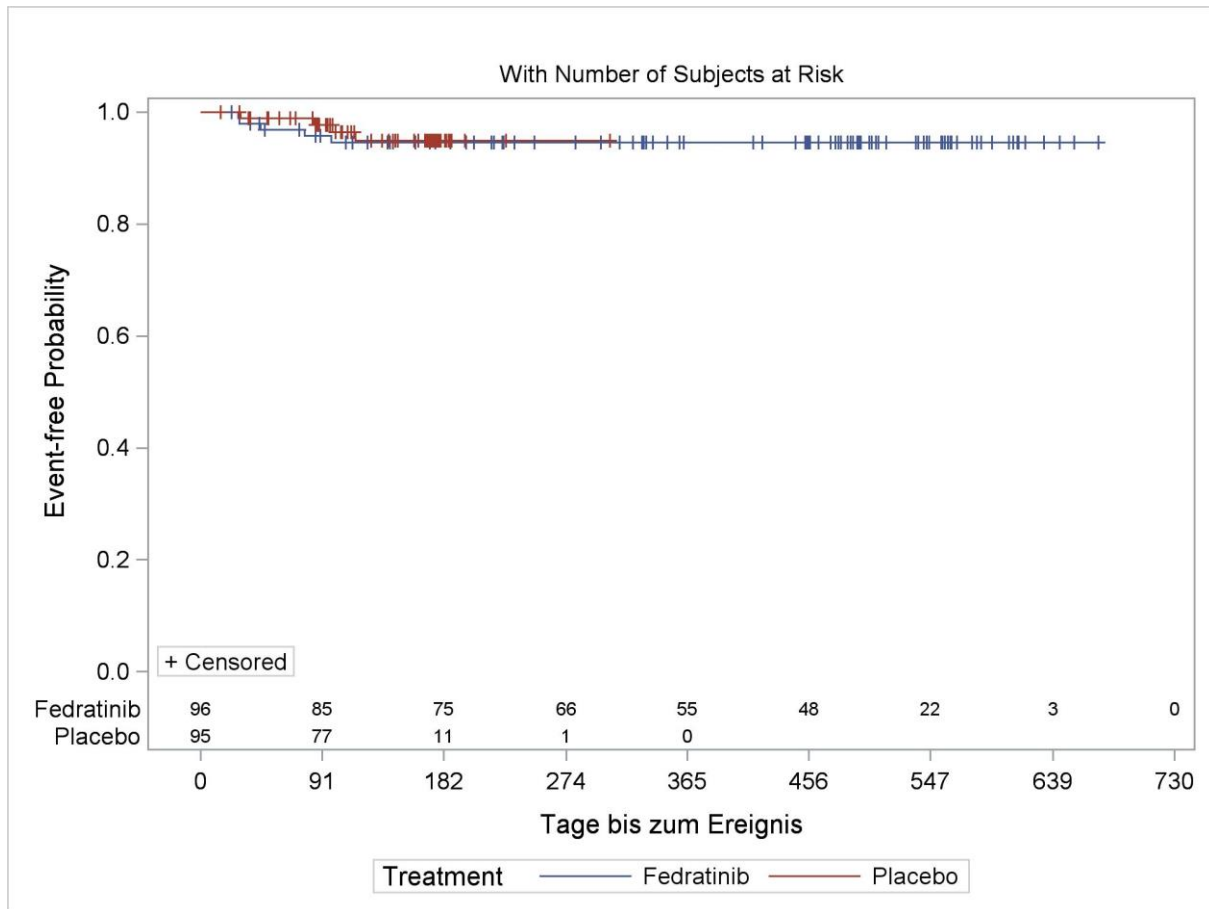


Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

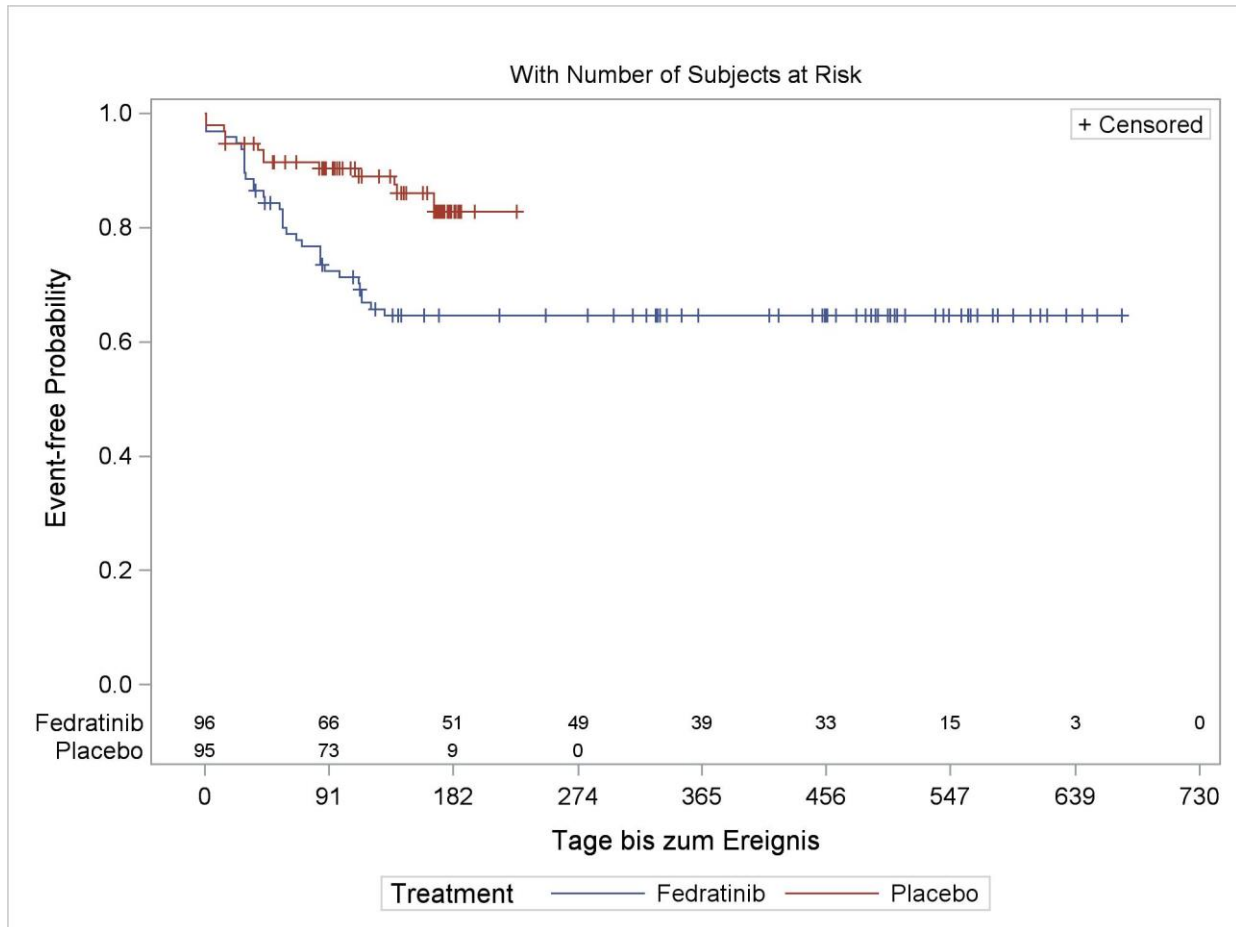


Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

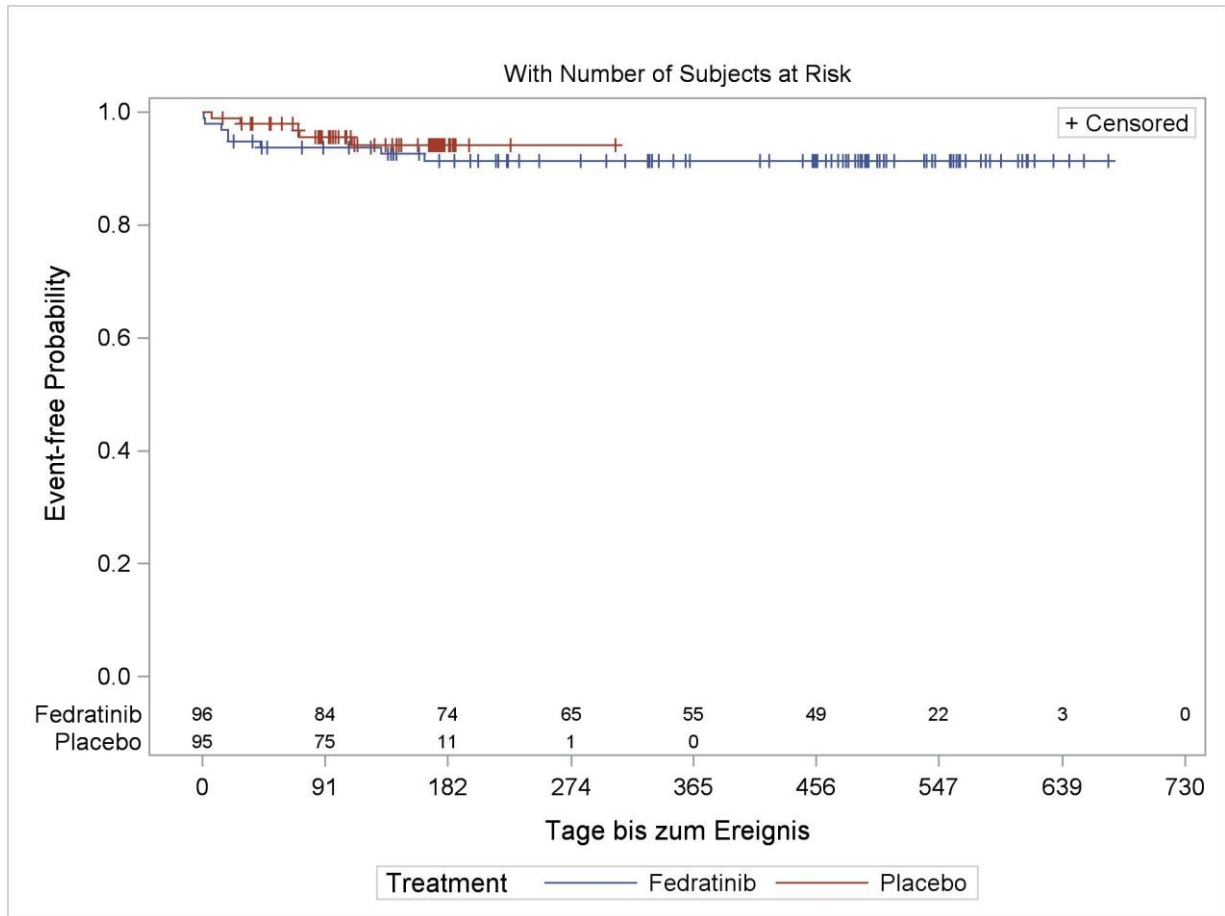


Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

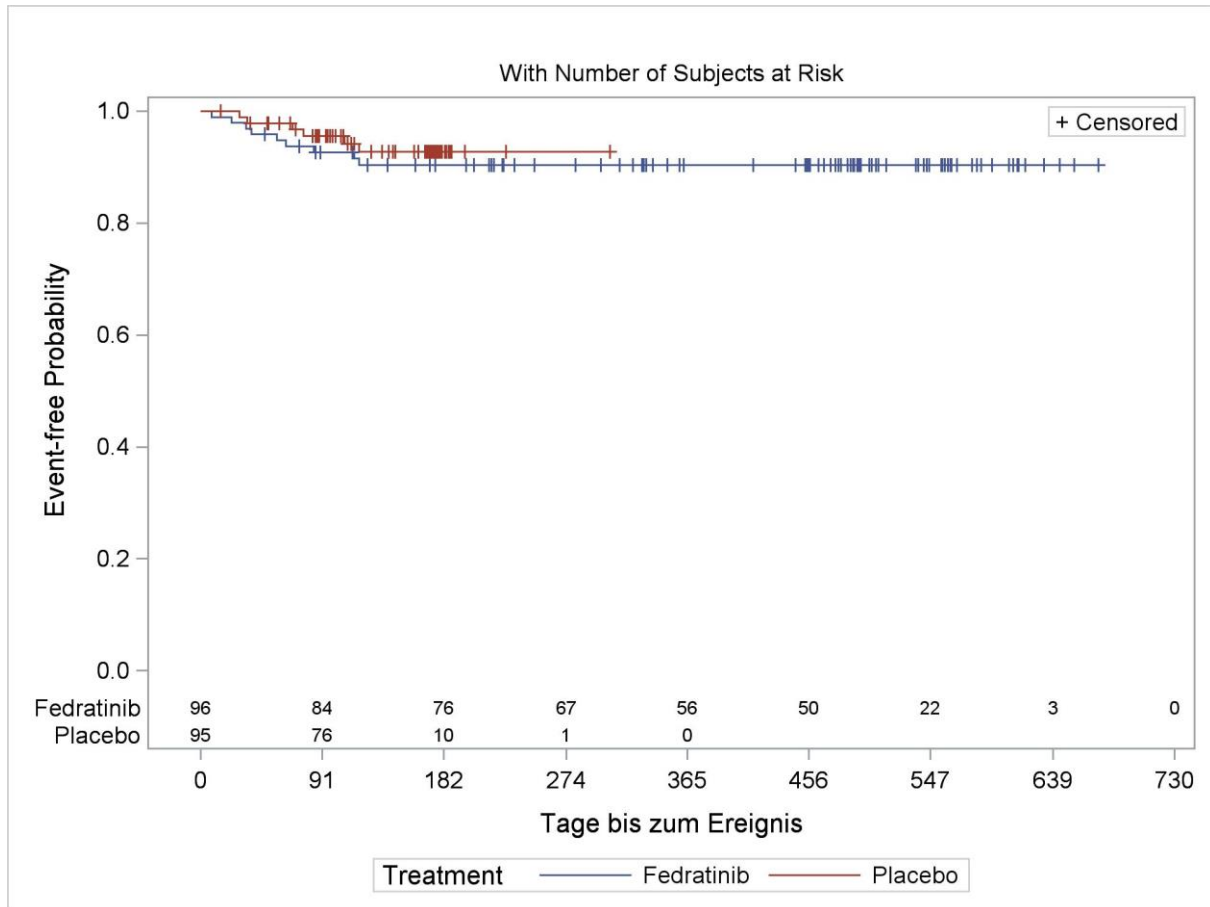


Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, SOC Herzerkrankungen, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

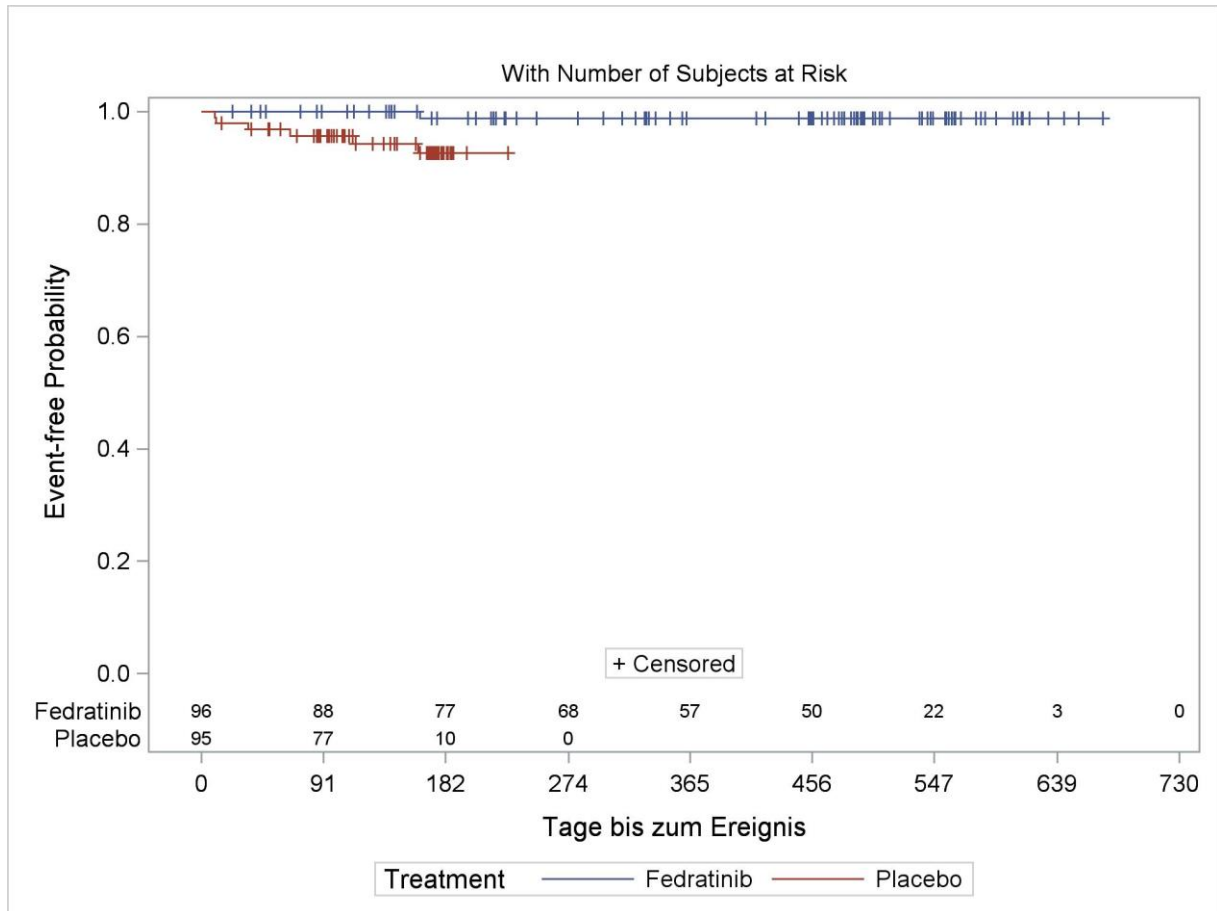


Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

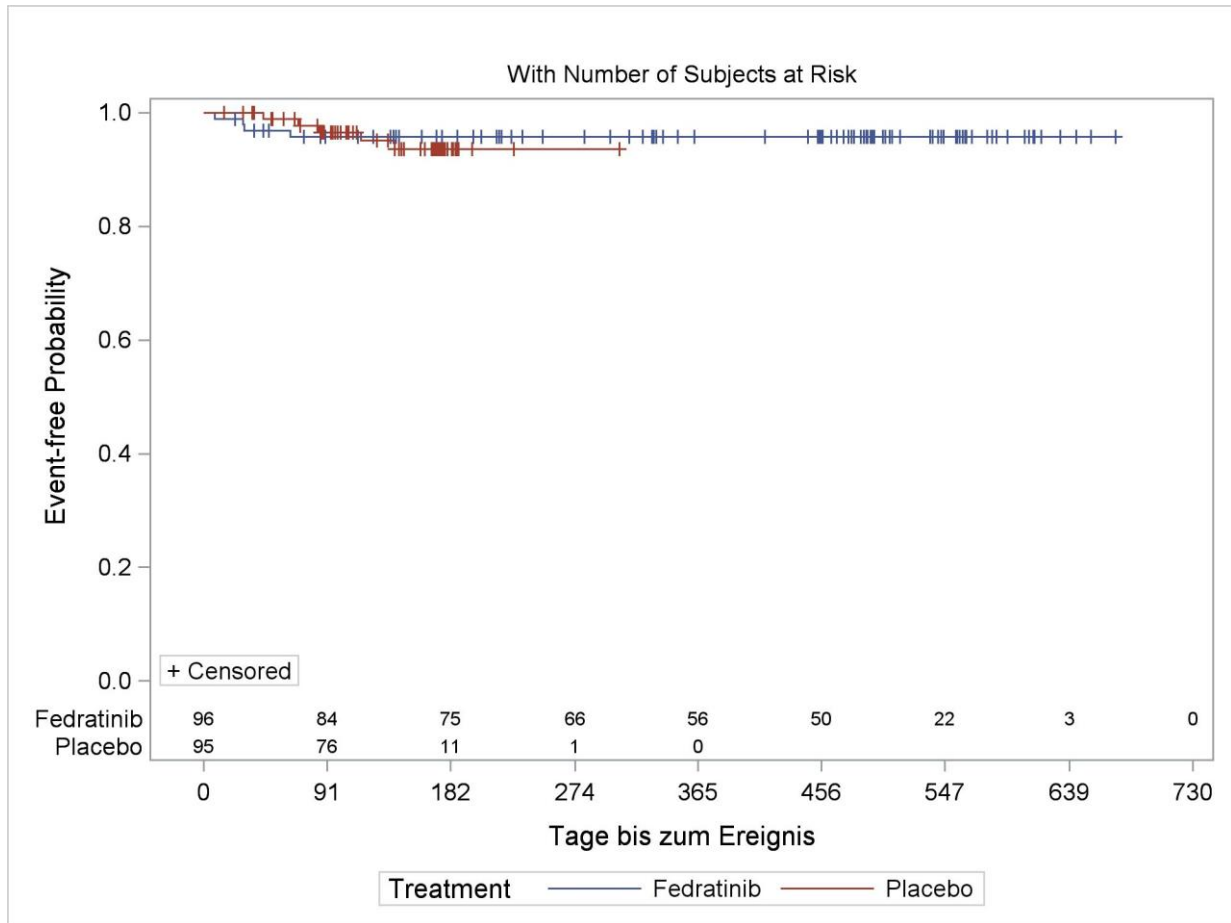


Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

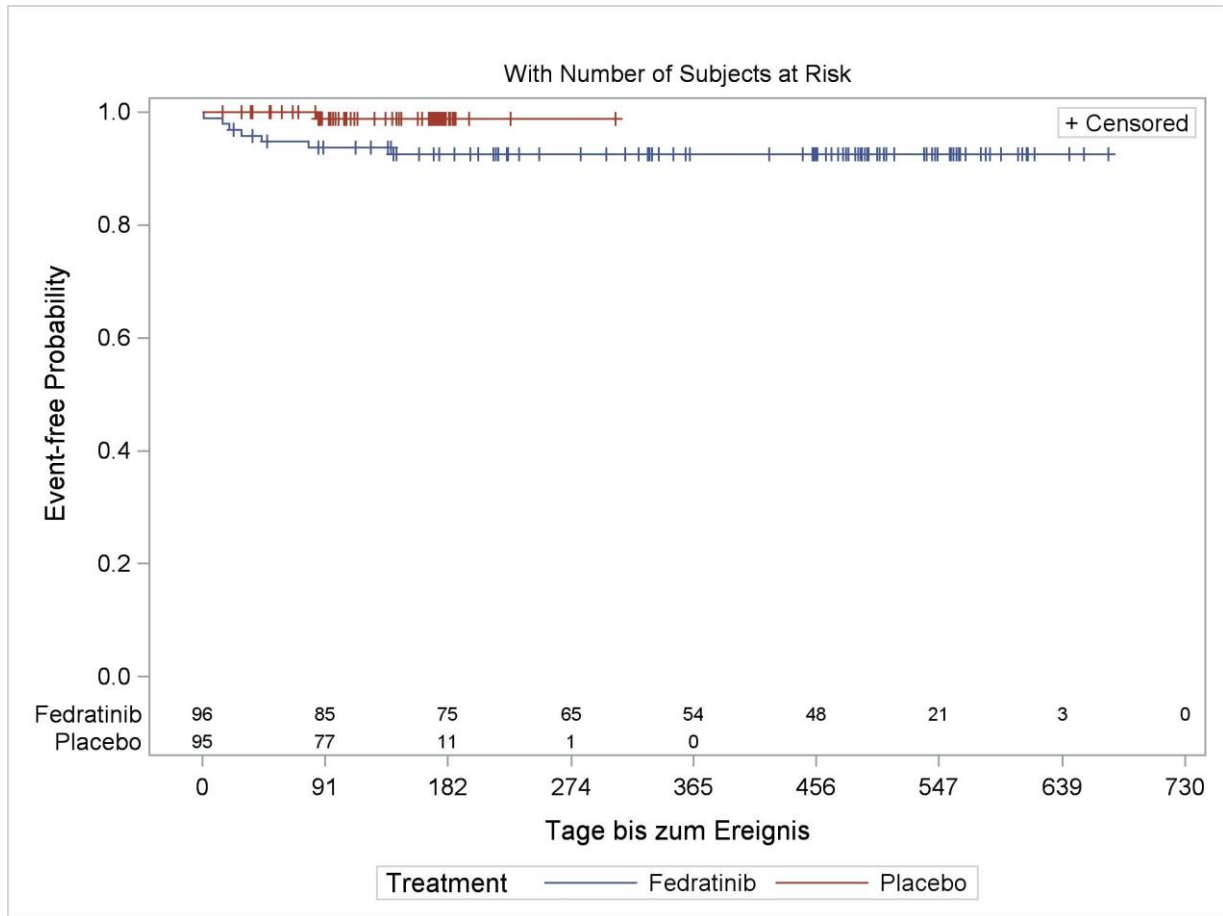


Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, SOC Untersuchungen, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) nach MedDRA PT

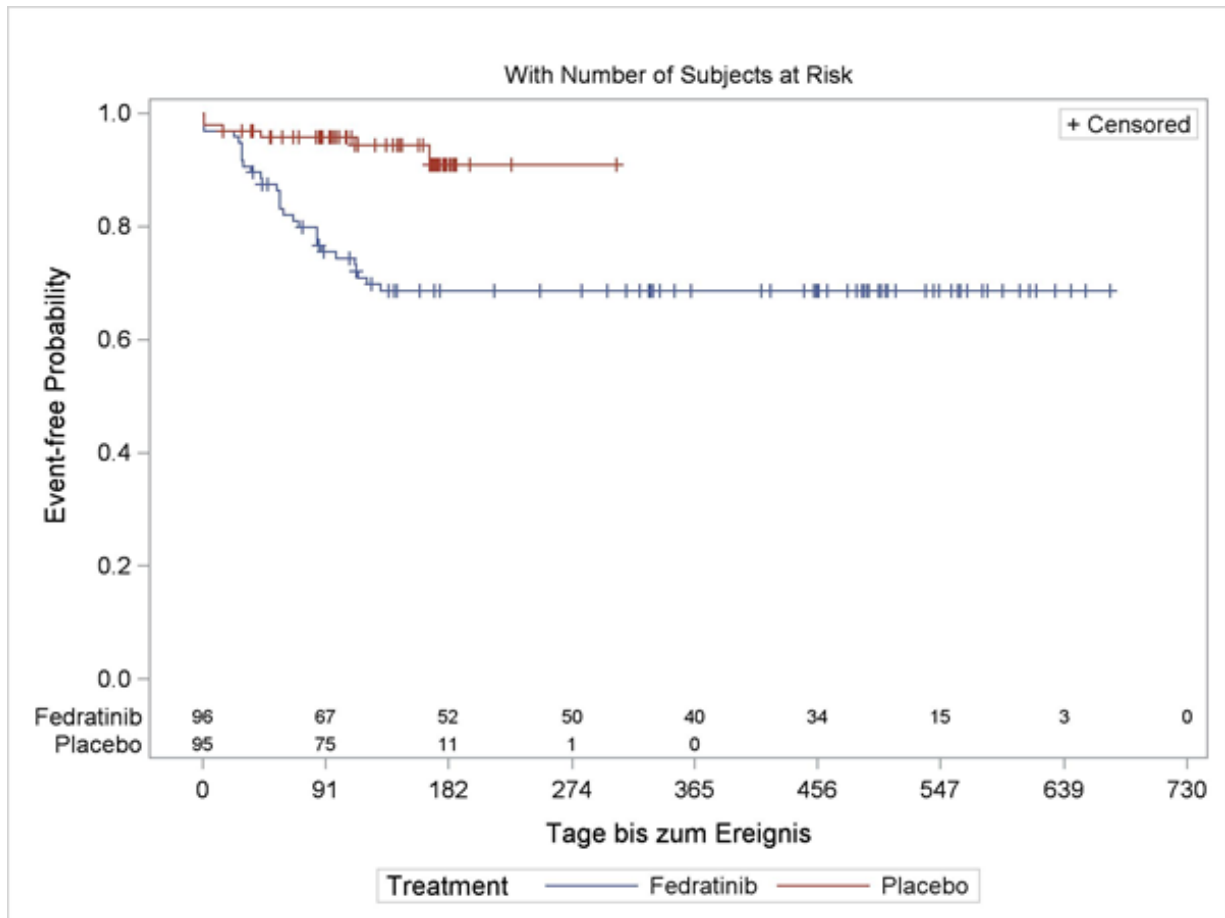


Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, PT Anämie, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

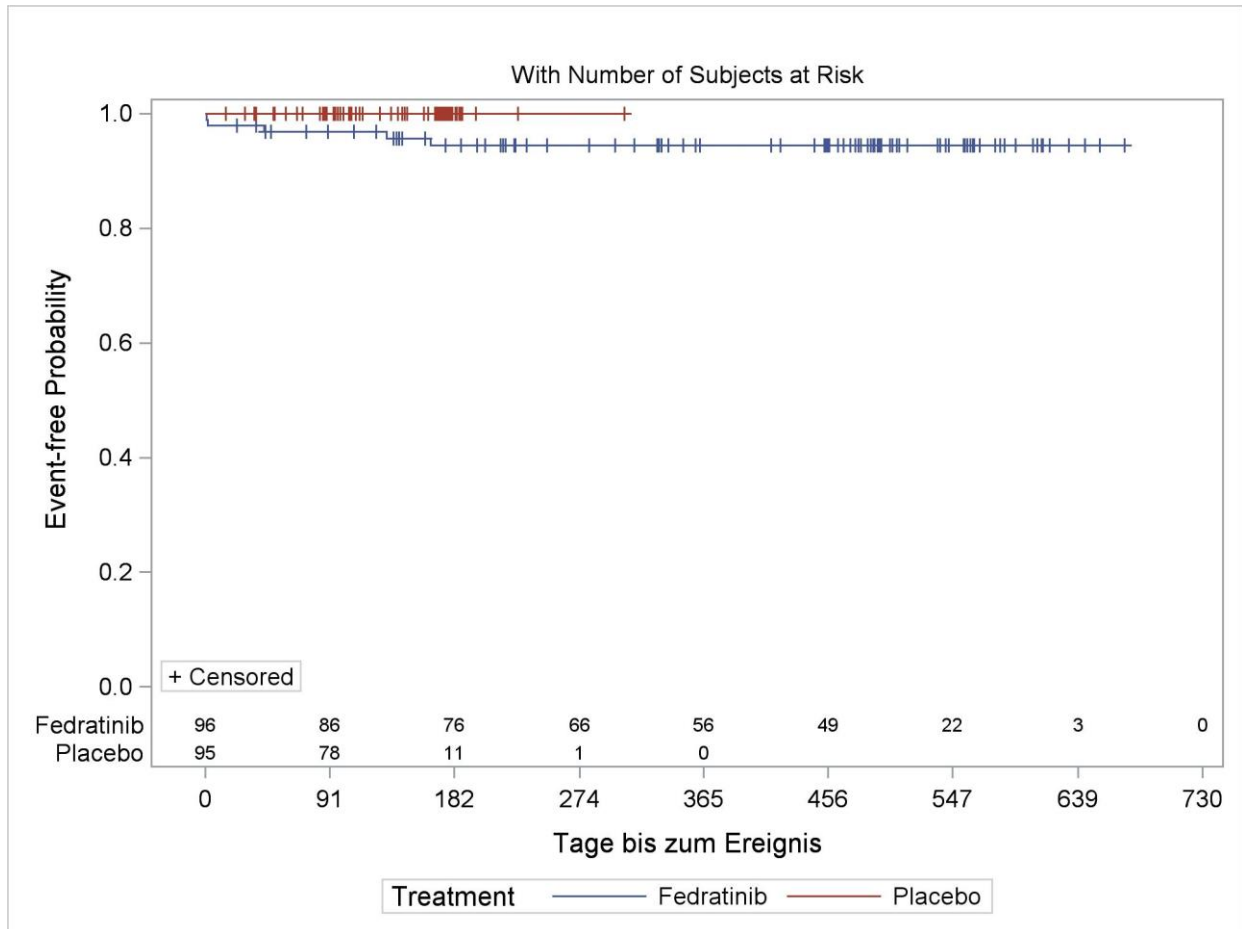


Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, PT Diarrhoe, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

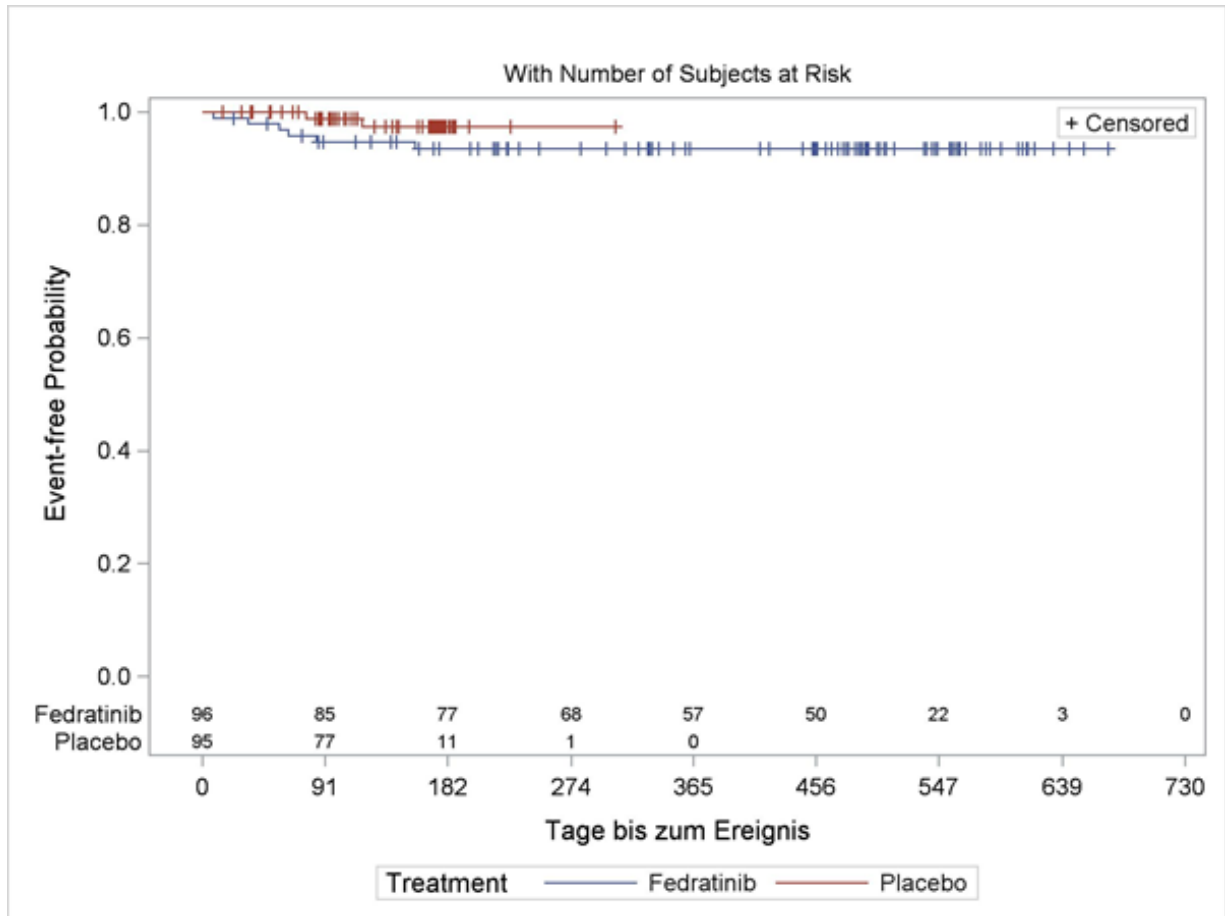


Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, PT Herzinsuffizienz, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

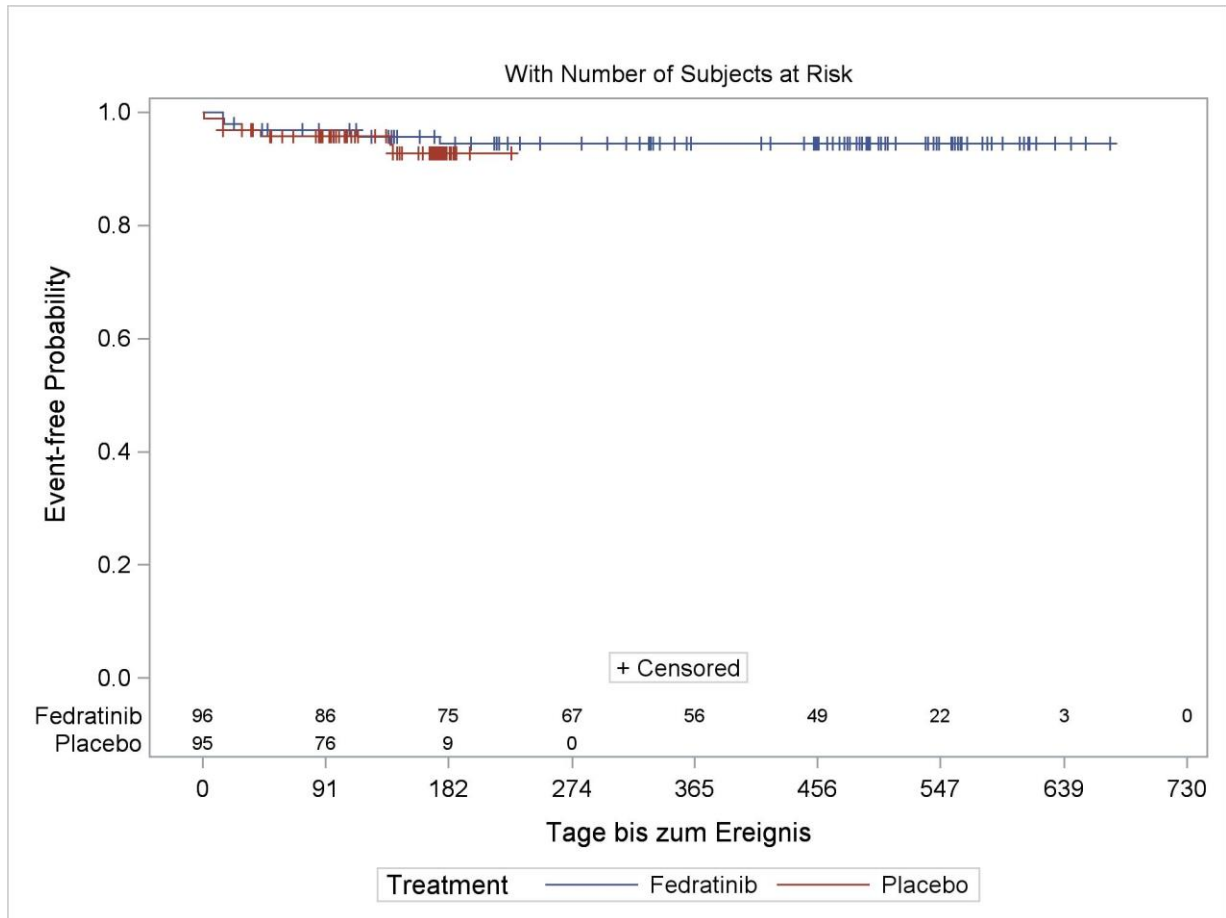


Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, PT Thrombozytopenie, aus Studie JAKARTA mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

JAKARTA2**JAKARTA2, Endpunkt Morbidität, Milz- und Symptomsprechen****Milzvolumen (MRT/CT), Prozentuale Veränderung des Milzvolumens**

Tabelle 4-111: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Milzvolumen: Prozentuale Veränderung des Milzvolumens gegenüber Baseline aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Baseline		Untersuchungszeitpunkt			Veränderung gegenüber Baseline
Anz. Pat.	Mittelwert (SD) Median (Min – Max)	Anz. Pat.	Mittelwert (SD) Median (Min – Max)	Anz. Pat. mit imp. Werten n (%)	LS-Mean (SE) [95%-KI]
Prozentuale Veränderung des Milzvolumens gegenüber Baseline zum Ende von Zyklus 3 (Woche 12)					
94	3094,8 (1458,73) 2893,5 (737,0 – 7815,0)	68	2052,0 (1301,24) 1819,5 (439,0 – 5719,0)	0	-31,0 (2,80) [-36,6; -25,4]
Prozentuale Veränderung des Milzvolumens gegenüber Baseline zum Ende von Zyklus 6 (Woche 24), Imputation: LOCF					
94	3094,8 (1458,73) 2893,5 (737,0 – 7815,0)	69	2090,2 (1317,63) 1840,0 (401,0 – 5719,0)	44 (45,8)	-29,8 (2,81) [-35,4; -24,1]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.					
Fehlende Werte zum Ende von Zyklus 3 wurden nicht imputiert. Bei fehlenden Werten (oder Titration > 400 mg) erfolgte eine LOCF-Imputation, falls der Wert zum Ende von Zyklus 3 (Woche 12) verfügbar war.					
Anz. = Anzahl; KI = Konfidenzintervall; imp. = imputierten; LOCF = Last Observation Carried Forward Imputation; LS-Mean = Kleinste-Quadrate Mittelwert; Max = Maximum; Min = Minimum; Pat. = Patienten; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler. Quelle: Celgene 2021b					

Symptomansprechen (modifizierter MFSAF): Rücklaufquoten

Tabelle 4-112: Anzahl und Anteil der Patienten mit Erhebung des modifizierten MFSAF je Zeitpunkt aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Fedratinib 400 mg n/N (%) ^a
Baseline ^b	90/97 (92,8)
Zyklus 2, Tag 1	88/89 (98,9)
Zyklus 3, Tag 1	88/89 (98,9)
Zyklus 4, Tag 1	84/85 (98,8)
Zyklus 5, Tag 1	73/75 (97,3)
Zyklus 6, Tag 1	62/63 (98,4)
Ende von Zyklus 6	51/55 (92,7)

a: Anzahl der auswertbaren Patienten (n) / Anzahl der Patienten mit erwartbarer Erhebung (N), Anteil der auswertbaren Patienten (%)
b: 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)
Quelle: eigene Berechnung

Symptomansprechen (modifizierter MFSAF): Veränderung gegenüber Baseline

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung im Gesamtsymptomscore (TSS) und den Einzelkomponenten des modifizierten MFSAF gegenüber Baseline (ANCOVA) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	N ^a	Pat. mit imput. Werten n (%)	Veränderung gegenüber Baseline (ANCOVA)			
			Mittelwert (SE)	LS-Mean (SE)	95-%-KI	P- Wert ^b
Gesamtsymptomscore (TSS)						
Zyklus 2, Tag 1	88	0 (0,00)	-6,11 (0,82)	-6,11 (0,67)	[-7,45, -4,77]	< 0,001
Zyklus 3, Tag 1	89	1 (1,12)	-7,46 (1,00)	-7,46 (0,79)	[-9,03, -5,89]	< 0,001
Zyklus 4, Tag 1	90	23 (25,56)	-7,36 (1,03)	-7,36 (0,80)	[-8,96, -5,77]	< 0,001
Zyklus 5, Tag 1	90	34 (37,78)	-7,17 (1,06)	-7,17 (0,85)	[-8,86, -5,48]	< 0,001
Zyklus 6, Tag 1	90	52 (57,78)	-7,18 (1,06)	-7,18 (0,85)	[-8,87, -5,49]	< 0,001
Ende von Zyklus 6	90	60 (66,67)	-7,01 (1,03)	-7,01 (0,83)	[-8,65, -5,36]	< 0,001
Nachtschweiß						
Zyklus 2, Tag 1	88	0 (0,00)	-1,46 (0,21)	-1,46 (0,19)	[-1,84, -1,09]	< 0,001
Zyklus 3, Tag 1	89	1 (1,12)	-1,65 (0,24)	-1,65 (0,21)	[-2,06, -1,24]	< 0,001
Zyklus 4, Tag 1	90	23 (25,56)	-1,53 (0,24)	-1,53 (0,21)	[-1,95, -1,12]	< 0,001
Zyklus 5, Tag 1	90	34 (37,78)	-1,61 (0,24)	-1,61 (0,20)	[-2,01, -1,20]	< 0,001

Zeitpunkt	N ^a	Pat. mit imput. Werten n (%)	Veränderung gegenüber Baseline (ANCOVA)			
			Mittelwert (SE)	LS-Mean (SE)	95-%-KI	p-Wert ^b
Zyklus 6, Tag 1	90	52 (57,78)	-1,61 (0,25)	-1,61 (0,21)	[-2,03, -1,19]	< 0,001
Ende von Zyklus 6	90	60 (66,67)	-1,64 (0,25)	-1,64 (0,22)	[-2,07, -1,20]	< 0,001
Juckreiz						
Zyklus 2, Tag 1	88	0 (0,00)	-0,44 (0,16)	-0,44 (0,14)	[-0,71, -0,17]	0,002
Zyklus 3, Tag 1	89	1 (1,12)	-0,50 (0,20)	-0,50 (0,16)	[-0,83, -0,18]	0,003
Zyklus 4, Tag 1	90	23 (25,56)	-0,52 (0,23)	-0,52 (0,18)	[-0,88, -0,15]	0,006
Zyklus 5, Tag 1	90	34 (37,78)	-0,51 (0,24)	-0,51 (0,20)	[-0,90, -0,11]	0,012
Zyklus 6, Tag 1	90	52 (57,78)	-0,45 (0,24)	-0,45 (0,20)	[-0,85, -0,05]	0,026
Ende von Zyklus 6	90	60 (66,67)	-0,40 (0,22)	-0,40 (0,19)	[-0,77, -0,02]	0,039
Abdominale Beschwerden						
Zyklus 2, Tag 1	88	0 (0,00)	-1,05 (0,23)	-1,05 (0,19)	[-1,42, -0,68]	< 0,001
Zyklus 3, Tag 1	89	1 (1,12)	-1,28 (0,26)	-1,28 (0,21)	[-1,70, -0,86]	< 0,001
Zyklus 4, Tag 1	90	23 (25,56)	-1,34 (0,26)	-1,34 (0,21)	[-1,76, -0,92]	< 0,001
Zyklus 5, Tag 1	90	34 (37,78)	-1,33 (0,27)	-1,33 (0,22)	[-1,77, -0,90]	< 0,001
Zyklus 6, Tag 1	90	52 (57,78)	-1,35 (0,26)	-1,35 (0,22)	[-1,78, -0,92]	< 0,001
Ende von Zyklus 6	90	60 (66,67)	-1,28 (0,27)	-1,28 (0,22)	[-1,73, -0,84]	< 0,001
Völlegefühl						
Zyklus 2, Tag 1	88	0 (0,00)	-1,33 (0,18)	-1,33 (0,16)	[-1,65, -1,01]	< 0,001
Zyklus 3, Tag 1	89	1 (1,12)	-1,63 (0,23)	-1,63 (0,20)	[-2,03, -1,23]	< 0,001
Zyklus 4, Tag 1	90	23 (25,56)	-1,74 (0,24)	-1,74 (0,21)	[-2,16, -1,32]	< 0,001
Zyklus 5, Tag 1	90	34 (37,78)	-1,66 (0,25)	-1,66 (0,22)	[-2,09, -1,23]	< 0,001
Zyklus 6, Tag 1	90	52 (57,78)	-1,66 (0,25)	-1,66 (0,22)	[-2,10, -1,22]	< 0,001
Ende von Zyklus 6	90	60 (66,67)	-1,60 (0,25)	-1,60 (0,22)	[-2,03, -1,17]	< 0,001
Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite						
Zyklus 2, Tag 1	88	0 (0,00)	-1,10 (0,19)	-1,10 (0,14)	[-1,39, -0,82]	< 0,001
Zyklus 3, Tag 1	89	1 (1,12)	-1,41 (0,25)	-1,41 (0,17)	[-1,76, -1,07]	< 0,001
Zyklus 4, Tag 1	90	23 (25,56)	-1,50 (0,25)	-1,50 (0,17)	[-1,84, -1,17]	< 0,001
Zyklus 5, Tag 1	90	34 (37,78)	-1,35 (0,26)	-1,35 (0,18)	[-1,70, -1,00]	< 0,001
Zyklus 6, Tag 1	90	52 (57,78)	-1,38 (0,26)	-1,38 (0,17)	[-1,72, -1,03]	< 0,001
Ende von Zyklus 6	90	60 (66,67)	-1,36 (0,26)	-1,36 (0,17)	[-1,69, -1,02]	< 0,001
Muskel-/ Knochenschmerzen						
Zyklus 2, Tag 1	88	0 (0,00)	-0,72 (0,17)	-0,72 (0,16)	[-1,03, -0,41]	< 0,001
Zyklus 3, Tag 1	89	1 (1,12)	-0,97 (0,19)	-0,97 (0,16)	[-1,30, -0,65]	< 0,001
Zyklus 4, Tag 1	90	23 (25,56)	-0,73 (0,19)	-0,73 (0,16)	[-1,06, -0,41]	< 0,001

Zeitpunkt	N ^a	Pat. mit imput. Werten n (%)	Veränderung gegenüber Baseline (ANCOVA)			
			Mittelwert (SE)	LS-Mean (SE)	95-%-KI	p-Wert ^b
Zyklus 5, Tag 1	90	34 (37,78)	-0,71 (0,19)	-0,71 (0,17)	[-1,05, -0,37]	< 0,001
Zyklus 6, Tag 1	90	52 (57,78)	-0,73 (0,20)	-0,73 (0,17)	[-1,07, -0,39]	< 0,001
Ende von Zyklus 6	90	60 (66,67)	-0,74 (0,19)	-0,74 (0,16)	[-1,06, -0,42]	< 0,001
<p>Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population für alle Patienten, die mindestens für einen vollständigen Zyklus mit Fedratinib behandelt wurden und für die ein Baseline-Wert vorlag (mindestens 5 der 7 Tageswerte in einer Woche).</p> <p>Bei Titration > 400 mg wurden die Werte ab diesem Zeitpunkt als fehlend bewertet. Die Imputation fehlender Werte erfolgte mittels LOCF. Der Baseline-Wert wurde nicht in den Behandlungszeitraum übertragen.</p> <p>a: Anzahl Patienten in der Analysepopulation zur angegebenen Visite.</p> <p>b: berechnet mittels ANCOVA mit Adjustierung für die Baseline-Werte.</p>						
<p>ANCOVA = Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance); ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward; LS-Mean = Kleinste-Quadrate-Mittelwert; MFSAF = Myelofibrosis Symptom Assessment Form; TSS = Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score). Quelle: Celgene 2021a</p>						

Tabelle 4-114: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung im Gesamtsymptomscore (TSS) und den Einzelkomponenten des modifizierten MFSAF gegenüber Baseline (MMRM) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Score des modifizierten MFSAF	N	Mittelwert (SD) zu Baseline	Veränderung gegenüber Baseline (MMRM) ^b	
			LS-Mean (SE)	95-%-KI
Gesamtsymptomscore (TSS)	90	20,65 (12,14)	-7,31 (0,70)	[-8,70; -5,92]
Nachtschweiß	90	3,44 (2,57)	-1,56 (0,18)	[-1,93; -1,19]
Juckreiz	90	2,27 (2,52)	-0,54 (0,16)	[-0,86; -0,23]
Abdominale Beschwerden	90	4,07 (2,75)	-1,35 (0,19)	[-1,72; -0,97]
Völlegefühl	90	4,43 (2,55)	-1,64 (0,18)	[-2,00; -1,28]
Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite	90	2,86 (2,69)	-1,45 (0,14)	[-1,72; -1,17]
Muskel-/ Knochenschmerzen	90	3,59 (2,79)	-0,79 (0,14)	[-1,08; -0,50]
<p>Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population für alle Patienten, die mindestens für einen vollständigen Zyklus mit Fedratinib behandelt wurden und für die ein Baseline-Wert vorlag (mindestens 5 der 7 Tageswerte).</p> <p>Bei Titration > 400 mg wurden die Werte ab diesem Zeitpunkt als fehlend bewertet.</p> <p>a: Modell mit gemischten Effekten mit Veränderung gegenüber Baseline als abhängiger Variable. Das Modell geht von einer unstrukturierten Kovarianz aus, mit dem Score zu Baseline und dem Zeitpunkt der Visite als feste Effekte und dem Achsenabschnitt (Intercept) als zufällige Variable.</p>				
<p>ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; LS-Mean = Kleinste-Quadrate-Mittelwert; MFSAF = Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MMRM = gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed Effect Model for Repeated Measurements); SD = Standardabweichung (Standard Deviation); SE = Standardfehler (Standard Error); TSS = Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score). Quelle: Celgene 2021a</p>				

Symptomlast (MPN-SAF): Rücklaufquoten

Tabelle 4-115: Anzahl und Anteil der Patienten mit Erhebung des MPN-SAF je Zeitpunkt aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Fedratinib 400 mg n/N (%) ^a
Baseline ^b	92/97 (94,8)
Ende von Zyklus 6	42/50 (84,0)

a: Anzahl der auswertbaren Patienten (n) / Anzahl der Patienten mit erwartbarer Erhebung (N), Anteil der auswertbaren Patienten (%)
b: MPN-SAF HRQoL-evaluable Population, definiert als alle Patienten der ITT-Population mit einem Wert für mindestens 9 der 18 Items des MPN-SAF zu Baseline.
Quelle: eigene Berechnung

Fatigue (BFI): Rücklaufquoten

Tabelle 4-116: Anzahl und Anteil der Patienten mit Erhebung des BFI je Zeitpunkt aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Fedratinib 400 mg n/N (%) ^a
Baseline ^b	91/97 (93,8)
Ende von Zyklus 6	45/53 (84,9)

a: Anzahl der auswertbaren Patienten (n) / Anzahl der Patienten mit erwartbarer Erhebung (N), Anteil der auswertbaren Patienten (%)
b: BFI HRQoL-evaluable Population), definiert als alle Patienten der ITT-Population mit vorliegendem globalen Fatigue-Score zu Baseline
Quelle: eigene Berechnung

JAKARTA2, Endpunkt Morbidität: Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen)

EORTC QLQ-C30: Rücklaufquoten

Tabelle 4-117: Anzahl und Anteil der Patienten mit Erhebung des EORTC QLQ-C30 je Zeitpunkt aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Fedratinib 400 mg n/N (%) ^a
Baseline	94/97 (96,9)
Zyklus 2, Tag 1	87/93 (93,5)
Zyklus 3, Tag 1	89/91 (97,8)
Zyklus 4, Tag 1	78/80 (97,5)
Zyklus 5, Tag 1	61/68 (89,7)
Zyklus 6, Tag 1	58/59 (98,3)
Ende von Zyklus 6	50/53 (94,3)

a: Anzahl der auswertbaren Patienten (n) / Anzahl der Patienten mit erwartbarer Erhebung (N), Anteil der auswertbaren Patienten (%)
b: EORTC QLQ-C30 HRQoL-evaluable Population, definiert als alle Patienten, die zu Baseline mindestens 15 der 30 Fragen im EORTC QLQ-C30 beantwortet hatten
Quelle: eigene Berechnung

Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen): Veränderung gegenüber Baseline

Tabelle 4-118: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen): Veränderung gegenüber Baseline (ANCOVA) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	N ^a	Pat. mit imput. Werten n (%)	Veränderung gegenüber Baseline (ANCOVA)			
			Mittelwert (SE)	LS-Mean (SE)	95-%-KI	p-Wert ^b
Fatigue						
Zyklus 2, Tag 1	83	0 (0,00)	-13,45 (2,18)	-13,45 (2,02)	[-17,47, -9,44]	< 0,001
Zyklus 3, Tag 1	87	19 (21,84)	-16,09 (2,29)	-16,09 (2,00)	[-20,07, -12,11]	< 0,001
Zyklus 4, Tag 1	87	27 (31,03)	-12,84 (2,64)	-12,84 (2,38)	[-17,57, -8,10]	< 0,001
Zyklus 5, Tag 1	87	47 (54,02)	-13,54 (2,72)	-13,54 (2,44)	[-18,39, -8,69]	< 0,001
Zyklus 6, Tag 1	87	53 (60,92)	-13,03 (2,44)	-13,03 (2,22)	[-17,43, -8,62]	< 0,001
Ende von Zyklus 6	87	61 (70,11)	-12,77 (2,45)	-12,77 (2,25)	[-17,25, -8,29]	< 0,001
Übelkeit und Erbrechen						
Zyklus 2, Tag 1	83	0 (0,00)	7,83 (3,25)	7,83 (2,66)	[2,53, 13,13]	0,004
Zyklus 3, Tag 1	87	19 (21,84)	5,56 (2,75)	5,56 (2,21)	[1,16, 9,95]	0,014

Zeitpunkt	N ^a	Pat. mit imput. Werten n (%)	Veränderung gegenüber Baseline (ANCOVA)			
			Mittelwert (SE)	LS-Mean (SE)	95-%-KI	p-Wert ^b
Zyklus 4, Tag 1	87	27 (31,03)	7,09 (2,77)	7,09 (2,41)	[2,30, 11,87]	0,004
Zyklus 5, Tag 1	87	47 (54,02)	6,13 (2,92)	6,13 (2,49)	[1,18, 11,08]	0,016
Zyklus 6, Tag 1	87	53 (60,92)	5,36 (2,72)	5,36 (2,27)	[0,85, 9,87]	0,020
Ende von Zyklus 6	87	61 (70,11)	7,28 (2,68)	7,28 (2,26)	[2,78, 11,78]	0,002
Schmerz						
Zyklus 2, Tag 1	83	0 (0,00)	-14,66 (2,82)	-14,66 (2,17)	[-18,97, -10,35]	< 0,001
Zyklus 3, Tag 1	87	19 (21,84)	-14,37 (3,37)	-14,37 (2,48)	[-19,29, -9,44]	< 0,001
Zyklus 4, Tag 1	87	27 (31,03)	-12,26 (3,02)	-12,26 (2,39)	[-17,01, -7,51]	< 0,001
Zyklus 5, Tag 1	87	47 (54,02)	-12,07 (3,08)	-12,07 (2,41)	[-16,85, -7,29]	< 0,001
Zyklus 6, Tag 1	87	53 (60,92)	-10,73 (2,86)	-10,73 (2,32)	[-15,34, -6,12]	< 0,001
Ende von Zyklus 6	87	61 (70,11)	-11,69 (2,89)	-11,69 (2,33)	[-16,31, -7,06]	< 0,001
Dyspnoe						
Zyklus 2, Tag 1	83	0 (0,00)	-12,85 (3,27)	-12,85 (2,59)	[-18,00, -7,71]	< 0,001
Zyklus 3, Tag 1	87	19 (21,84)	-13,03 (3,46)	-13,03 (2,60)	[-18,19, -7,86]	< 0,001
Zyklus 4, Tag 1	87	27 (31,03)	-8,81 (3,20)	-8,81 (2,72)	[-14,22, -3,40]	0,002
Zyklus 5, Tag 1	87	47 (54,02)	-13,03 (3,10)	-13,03 (2,45)	[-17,90, -8,15]	< 0,001
Zyklus 6, Tag 1	87	53 (60,92)	-8,05 (2,98)	-8,05 (2,56)	[-13,14, -2,95]	0,002
Ende von Zyklus 6	87	62 (71,26)	-10,34 (2,90)	-10,34 (2,55)	[-15,41, -5,28]	< 0,001
Schlaflosigkeit						
Zyklus 2, Tag 1	83	0 (0,00)	-17,67 (3,97)	-17,67 (2,97)	[-23,59, -11,76]	< 0,001
Zyklus 3, Tag 1	87	21 (24,14)	-14,94 (3,69)	-14,94 (3,00)	[-20,91, -8,98]	< 0,001
Zyklus 4, Tag 1	87	28 (32,18)	-13,41 (3,63)	-13,41 (2,92)	[-19,21, -7,61]	< 0,001
Zyklus 5, Tag 1	87	47 (54,02)	-14,56 (3,88)	-14,56 (2,96)	[-20,44, -8,68]	< 0,001
Zyklus 6, Tag 1	87	53 (60,92)	-11,88 (3,65)	-11,88 (3,04)	[-17,92, -5,83]	< 0,001
Ende von Zyklus 6	87	62 (71,26)	-13,03 (3,83)	-13,03 (3,06)	[-19,12, -6,94]	< 0,001
Appetitverlust						
Zyklus 2, Tag 1	82	0 (0,00)	-19,51 (3,37)	-19,51 (2,78)	[-25,05, -13,97]	< 0,001
Zyklus 3, Tag 1	87	19 (21,84)	-19,54 (3,43)	-19,54 (2,83)	[-25,16, -13,92]	< 0,001
Zyklus 4, Tag 1	87	27 (31,03)	-20,69 (3,37)	-20,69 (2,64)	[-25,94, -15,44]	< 0,001
Zyklus 5, Tag 1	87	47 (54,02)	-18,39 (3,48)	-18,39 (2,80)	[-23,96, -12,82]	< 0,001
Zyklus 6, Tag 1	87	54 (62,07)	-19,16 (3,52)	-19,16 (2,79)	[-24,71, -13,60]	< 0,001
Ende von Zyklus 6	87	61 (70,11)	-18,39 (3,44)	-18,39 (2,88)	[-24,12, -12,67]	< 0,001
Obstipation						
Zyklus 2, Tag 1	80	0 (0,00)	4,58 (3,39)	4,58 (3,05)	[-1,49, 10,66]	0,137

Zeitpunkt	N ^a	Pat. mit imput. Werten n (%)	Veränderung gegenüber Baseline (ANCOVA)			
			Mittelwert (SE)	LS-Mean (SE)	95-%-KI	p-Wert ^b
Zyklus 3, Tag 1	84	21 (25,00)	3,57 (3,48)	3,57 (2,99)	[-2,39, 9,53]	0,237
Zyklus 4, Tag 1	84	28 (33,33)	1,98 (3,45)	1,98 (2,86)	[-3,70, 7,67]	0,490
Zyklus 5, Tag 1	84	46 (54,76)	4,37 (3,74)	4,37 (3,19)	[-1,97, 10,70]	0,174
Zyklus 6, Tag 1	84	52 (61,90)	3,17 (3,32)	3,17 (2,86)	[-2,52, 8,87]	0,270
Ende von Zyklus 6	84	60 (71,43)	1,59 (3,43)	1,59 (2,96)	[-4,31, 7,48]	0,594
Diarrhoe						
Zyklus 2, Tag 1	79	0 (0,00)	10,55 (4,05)	10,55 (3,55)	[3,48, 17,62]	0,004
Zyklus 3, Tag 1	84	20 (23,81)	3,57 (3,53)	3,57 (2,89)	[-2,18, 9,33]	0,221
Zyklus 4, Tag 1	84	28 (33,33)	5,95 (3,67)	5,95 (3,00)	[-0,02, 11,93]	0,051
Zyklus 5, Tag 1	84	46 (54,76)	7,14 (3,66)	7,14 (3,09)	[0,99, 13,29]	0,023
Zyklus 6, Tag 1	84	52 (61,90)	8,33 (3,57)	8,33 (3,17)	[2,03, 14,63]	0,010
Ende von Zyklus 6	84	59 (70,24)	7,14 (3,44)	7,14 (3,04)	[1,09, 13,20]	0,021
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.						
Bei Titration > 400 mg wurden die Werte ab diesem Zeitpunkt als fehlend bewertet. Die Imputation fehlender Werte erfolgte mittels LOCF. Der Baseline-Wert wurde nicht in den Behandlungszeitraum übertragen.						
a: Anzahl Patienten in der Analysepopulation zur angegebenen Visite.						
b: berechnet mittels ANCOVA mit Adjustierung für die Baseline-Werte.						
ANCOVA = Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance); EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward; LS-Mean = Kleinste-Quadrate-Mittelwert. Quelle: Celgene 2021a						

Tabelle 4-119: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen): Veränderung gegenüber Baseline (MMRM) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Symptomskala	N	Mittelwert (SD) zu Baseline	Veränderung gegenüber Baseline (MMRM) ^a	
			LS-Mean (SE)	95-%-KI
Erschöpfung	93	58,94 (26,61)	-13,70 (2,31)	[-18,27; -9,13]
Übelkeit und Erbrechen	93	11,78 (17,39)	5,16 (2,65)	[-0,07; 10,39]
Schmerz	93	42,93 (32,33)	-9,88 (2,50)	[-14,80; -4,95]
Dyspnoe	93	41,30 (32,17)	-9,43 (2,70)	[-14,75; -4,10]
Schlaflosigkeit	93	47,46 (35,37)	-11,89 (2,98)	[-17,76; -6,01]
Appetitverlust	93	41,67 (31,11)	-18,02 (2,93)	[-23,81; -12,22]
Obstipation	93	19,10 (25,57)	5,38 (3,30)	[-1,13; 11,88]
Diarrhoe	93	20,97 (26,30)	3,40 (3,25)	[-3,01; 9,81]

Symptomskala	N	Mittelwert (SD) zu Baseline	Veränderung gegenüber Baseline (MMRM) ^a	
			LS-Mean (SE)	95-%-KI
<p>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>Bei Titration > 400 mg wurden die Werte ab diesem Zeitpunkt als fehlend bewertet.</p> <p>a: Modell mit gemischten Effekten mit Veränderung gegenüber Baseline als abhängiger Variable. Das Modell geht von einer unstrukturierten Kovarianz aus, mit dem Score zu Baseline und dem Zeitpunkt der Visite als feste Effekte und dem Achsenabschnitt (Intercept) als zufällige Variable.</p>				
<p>EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; LS-Mean = Kleinste-Quadrate-Mittelwert; MMRM = gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed Effect Model for Repeated Measurements); SD = Standardabweichung (Standard Deviation); SE = Standardfehler (Standard Error). Quelle: Celgene 2021a</p>				

JAKARTA2, Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen)

EORTC QLQ-C30: Rücklaufquoten

Tabelle 4-120: Anzahl und Anteil der Patienten mit Erhebung des EORTC QLQ-C30 je Zeitpunkt aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Fedratinib 400 mg n/N (%) ^a
Baseline ^b	94/97 (96,9)
Zyklus 2, Tag 1	87/93 (93,5)
Zyklus 3, Tag 1	89/91 (97,8)
Zyklus 4, Tag 1	78/80 (97,5)
Zyklus 5, Tag 1	61/68 (89,7)
Zyklus 6, Tag 1	58/59 (98,3)
Ende von Zyklus 6	50/53 (94,3)

a: Anzahl der auswertbaren Patienten (n) / Anzahl der Patienten mit erwartbarer Erhebung (N), Anteil der auswertbaren Patienten (%)

b: EORTC QLQ-C30 HRQoL-evaluable Population, definiert als alle Patienten, die zu Baseline mindestens 15 der 30 Fragen im EORTC QLQ-C30 beantwortet hatten

Quelle: eigene Berechnung

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen): Veränderung gegenüber Baseline

Tabelle 4-121: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen): Veränderung gegenüber Baseline (ANCOVA) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Zeitpunkt	N ^a	Pat. mit imput. Werten n (%)	Veränderung gegenüber Baseline (ANCOVA)			
			Mittelwert (SE)	LS-Mean (SE)	95.-%-KI	p-Wert ^b
Globaler Gesundheitsstatus						
Zyklus 2, Tag 1	80	0 (0,00)	9,27 (2,80)	9,27 (2,02)	[5,26, 13,29]	< 0,001
Zyklus 3, Tag 1	84	19 (22,62)	10,62 (2,60)	10,62 (2,01)	[6,62, 14,61]	< 0,001
Zyklus 4, Tag 1	84	28 (33,33)	9,52 (2,45)	9,52 (2,05)	[5,45, 13,60]	< 0,001
Zyklus 5, Tag 1	84	46 (54,76)	8,53 (2,50)	8,53 (2,03)	[4,50, 12,57]	< 0,001
Zyklus 6, Tag 1	84	52 (61,90)	8,04 (2,58)	8,04 (2,04)	[3,98, 12,09]	< 0,001
Ende von Zyklus 6	84	59 (70,24)	8,63 (2,45)	8,63 (1,95)	[4,75, 12,52]	< 0,001
Körperliche Funktion						
Zyklus 2, Tag 1	83	0 (0,00)	7,41 (1,58)	7,41 (1,42)	[4,58, 10,24]	< 0,001
Zyklus 3, Tag 1	87	19 (21,84)	9,23 (1,71)	9,23 (1,41)	[6,43, 12,04]	< 0,001
Zyklus 4, Tag 1	87	27 (31,03)	7,76 (1,87)	7,76 (1,57)	[4,64, 10,87]	< 0,001
Zyklus 5, Tag 1	87	47 (54,02)	7,84 (1,91)	7,84 (1,64)	[4,57, 11,10]	< 0,001
Zyklus 6, Tag 1	87	53 (60,92)	7,84 (1,88)	7,84 (1,65)	[4,56, 11,11]	< 0,001
Ende von Zyklus 6	87	61 (70,11)	7,84 (1,81)	7,84 (1,61)	[4,63, 11,04]	< 0,001
Rollenfunktion						
Zyklus 2, Tag 1	83	0 (0,00)	9,44 (2,62)	9,44 (2,38)	[4,71, 14,17]	< 0,001
Zyklus 3, Tag 1	87	19 (21,84)	13,22 (2,87)	13,22 (2,56)	[8,14, 18,30]	< 0,001
Zyklus 4, Tag 1	87	27 (31,03)	9,00 (2,89)	9,00 (2,54)	[3,95, 14,06]	0,001
Zyklus 5, Tag 1	87	47 (54,02)	10,92 (3,09)	10,92 (2,66)	[5,63, 16,21]	< 0,001
Zyklus 6, Tag 1	87	54 (62,07)	11,11 (2,59)	11,11 (2,30)	[6,55, 15,67]	< 0,001
Ende von Zyklus 6	87	61 (70,11)	11,11 (2,72)	11,11 (2,46)	[6,22, 16,00]	< 0,001
Emotionale Funktion						
Zyklus 2, Tag 1	80	0 (0,00)	6,94 (2,10)	6,94 (1,87)	[3,22, 10,67]	< 0,001
Zyklus 3, Tag 1	84	19 (22,62)	8,04 (2,19)	8,04 (1,97)	[4,12, 11,95]	< 0,001
Zyklus 4, Tag 1	84	28 (33,33)	5,52 (2,33)	5,52 (2,06)	[1,42, 9,63]	0,009
Zyklus 5, Tag 1	84	46 (54,76)	4,37 (2,26)	4,37 (2,09)	[0,20, 8,53]	0,040
Zyklus 6, Tag 1	84	52 (61,90)	5,19 (2,30)	5,19 (2,13)	[0,96, 9,42]	0,017
Ende von Zyklus 6	84	59 (70,24)	4,86 (2,27)	4,86 (2,09)	[0,70, 9,02]	0,023

Zeitpunkt	N ^a	Pat. mit imput. Werten n (%)	Veränderung gegenüber Baseline (ANCOVA)			
			Mittelwert (SE)	LS-Mean (SE)	95-%-KI	p-Wert ^b
Kognitive Funktion						
Zyklus 2, Tag 1	80	0 (0,00)	2,50 (2,08)	2,50 (1,92)	[-1,33, 6,33]	0,197
Zyklus 3, Tag 1	84	19 (22,62)	4,96 (2,13)	4,96 (1,67)	[1,63, 8,29]	0,004
Zyklus 4, Tag 1	84	28 (33,33)	3,17 (2,44)	3,17 (1,98)	[-0,77, 7,12]	0,113
Zyklus 5, Tag 1	84	46 (54,76)	2,78 (2,44)	2,78 (2,14)	[-1,47, 7,03]	0,197
Zyklus 6, Tag 1	84	52 (61,90)	2,78 (2,58)	2,78 (2,20)	[-1,59, 7,15]	0,210
Ende von Zyklus 6	84	59 (70,24)	2,18 (2,37)	2,18 (2,12)	[-2,03, 6,39]	0,306
Soziale Funktion						
Zyklus 2, Tag 1	80	0 (0,00)	5,83 (3,18)	5,83 (2,83)	[0,20, 11,46]	0,042
Zyklus 3, Tag 1	84	19 (22,62)	8,13 (2,99)	8,13 (2,46)	[3,24, 13,03]	0,001
Zyklus 4, Tag 1	84	28 (33,33)	4,17 (3,08)	4,17 (2,66)	[-1,12, 9,46]	0,121
Zyklus 5, Tag 1	84	46 (54,76)	3,57 (3,04)	3,57 (2,63)	[-1,67, 8,81]	0,179
Zyklus 6, Tag 1	84	52 (61,90)	3,77 (2,95)	3,77 (2,60)	[-1,40, 8,94]	0,150
Ende von Zyklus 6	84	59 (70,24)	4,17 (3,13)	4,17 (2,84)	[-1,49, 9,82]	0,146
Finanzielle Schwierigkeiten						
Zyklus 2, Tag 1	75	0 (0,00)	-1,78 (2,60)	-1,78 (2,31)	[-6,38, 2,83]	0,444
Zyklus 3, Tag 1	82	18 (21,95)	0,41 (2,35)	0,41 (2,26)	[-4,10, 4,91]	0,858
Zyklus 4, Tag 1	82	26 (31,71)	1,22 (2,42)	1,22 (2,35)	[-3,45, 5,89]	0,605
Zyklus 5, Tag 1	82	44 (53,66)	0,41 (2,20)	0,41 (2,17)	[-3,91, 4,72]	0,852
Zyklus 6, Tag 1	82	50 (60,98)	0,81 (2,31)	0,81 (2,23)	[-3,63, 5,25]	0,717
Ende von Zyklus 6	82	57 (69,51)	0,41 (2,49)	0,41 (2,32)	[-4,20, 5,02]	0,861
<p>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>Bei Titration > 400 mg wurden die Werte ab diesem Zeitpunkt als fehlend bewertet. Die Imputation fehlender Werte erfolgte mittels LOCF. Der Baseline-Wert wurde nicht in den Behandlungszeitraum übertragen.</p> <p>a: Anzahl Patienten in der Analysepopulation zur angegebenen Visite.</p> <p>b: berechnet mittels ANCOVA mit Adjustierung für die Baseline-Werte.</p>						
<p>ANCOVA = Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance); EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward; LS-Mean = Kleinste-Quadrate-Mittelwert. Quelle: Celgene 2021a</p>						

Tabelle 4-122: Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen): Veränderung gegenüber Baseline (MMRM) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Funktionsskala	N	Mittelwert (SD) zu Baseline	Veränderung gegenüber Baseline (MMRM) ^a	
			LS-Mean (SE)	95-%-KI
Globaler Gesundheitsstatus	93	44,57 (22,27)	8,88 (2,12)	[4,69; 13,06]
Körperliche Funktion	93	60,49 (22,67)	7,99 (1,58)	[4,86; 11,11]
Rollenfunktion	93	51,27 (30,88)	9,65 (2,67)	[4,39; 14,91]
Emotionale Funktion	93	71,25 (23,47)	4,84 (2,14)	[0,61; 9,07]
Kognitive Funktion	93	76,03 (23,02)	4,57 (2,05)	[0,51; 8,62]
Soziale Funktion	93	62,17 (31,26)	5,77 (2,68)	[0,48; 11,05]
Finanzielle Schwierigkeiten	93	18,73 (27,96)	-1,12 (2,43)	[-5,93; 3,68]
<p>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>Bei Titration > 400 mg wurden die Werte ab diesem Zeitpunkt als fehlend bewertet.</p> <p>a: Modell mit gemischten Effekten mit Veränderung gegenüber Baseline als abhängiger Variable. Das Modell geht von einer unstrukturierten Kovarianz aus, mit dem Score zu Baseline und dem Zeitpunkt der Visite als feste Effekte und dem Achsenabschnitt (Intercept) als zufällige Variable.</p>				
<p>EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; LS-Mean = Kleinste-Quadrate-Mittelwert; MMRM = gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed Effect Model for Repeated Measurements); SD = Standardabweichung (Standard Deviation); SE = Standardfehler (Standard Error). Quelle: Celgene 2021a</p>				

JAKARTA2, Endpunkt Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse – Kaplan-Meier-Kurven

Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses, Analysen unter Ausschluss von Progressionstermen

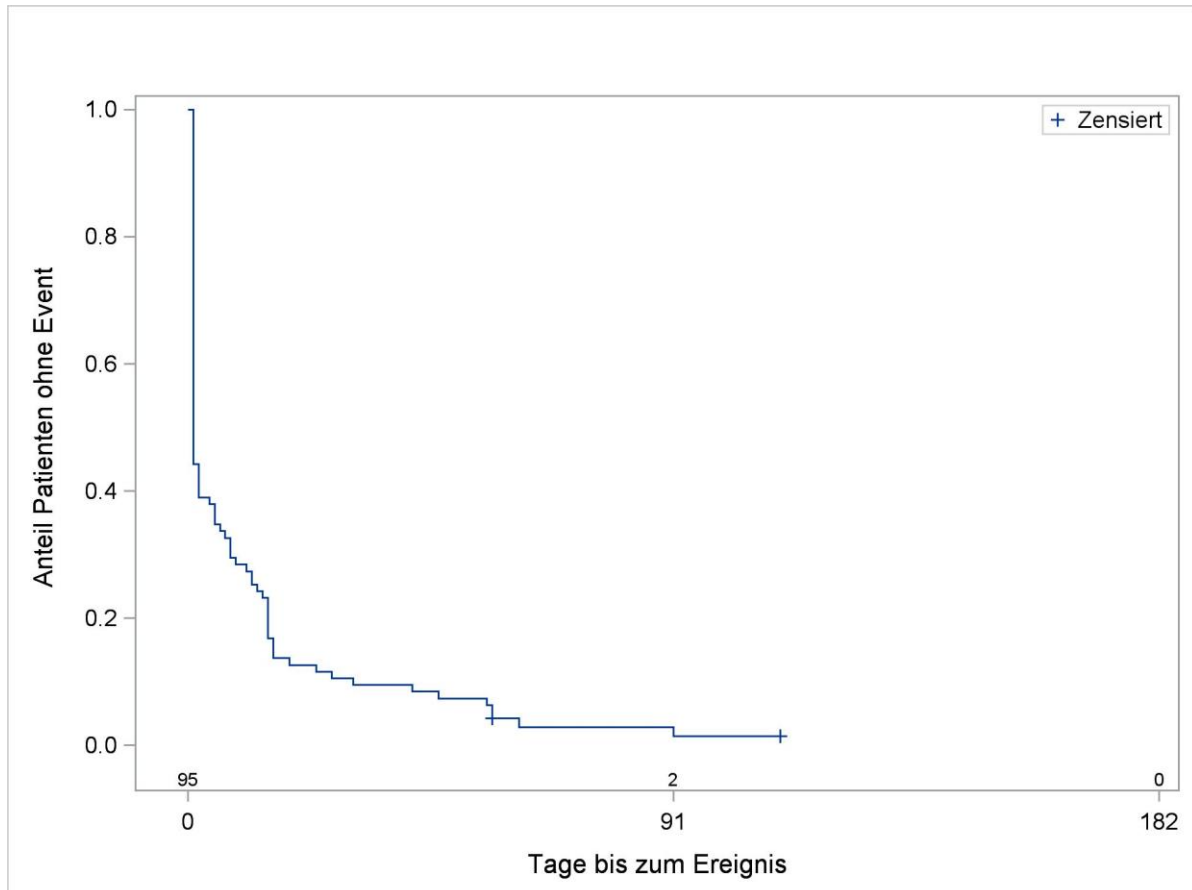


Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses (unter Ausschluss von Progressionstermen) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

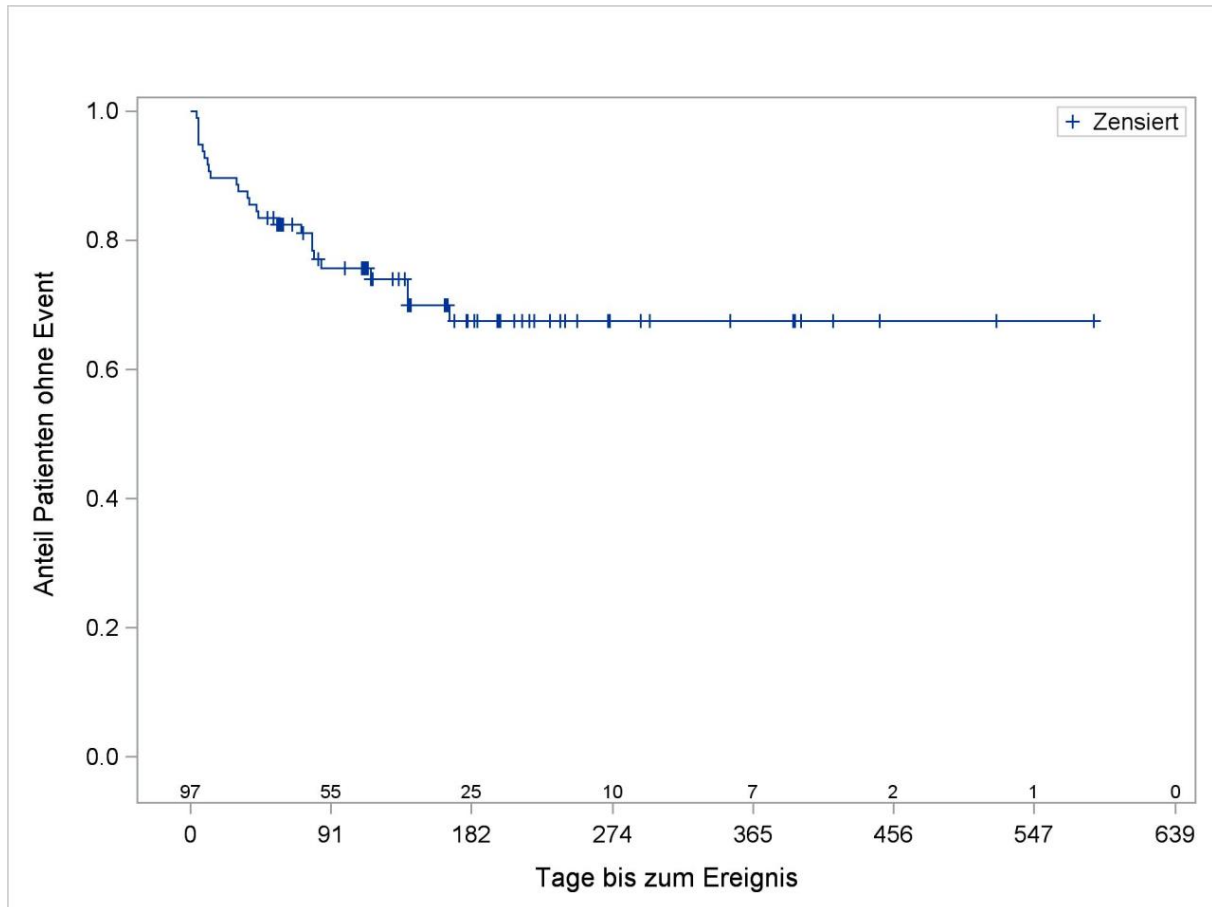


Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (unter Ausschluss von Progressionstermen) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

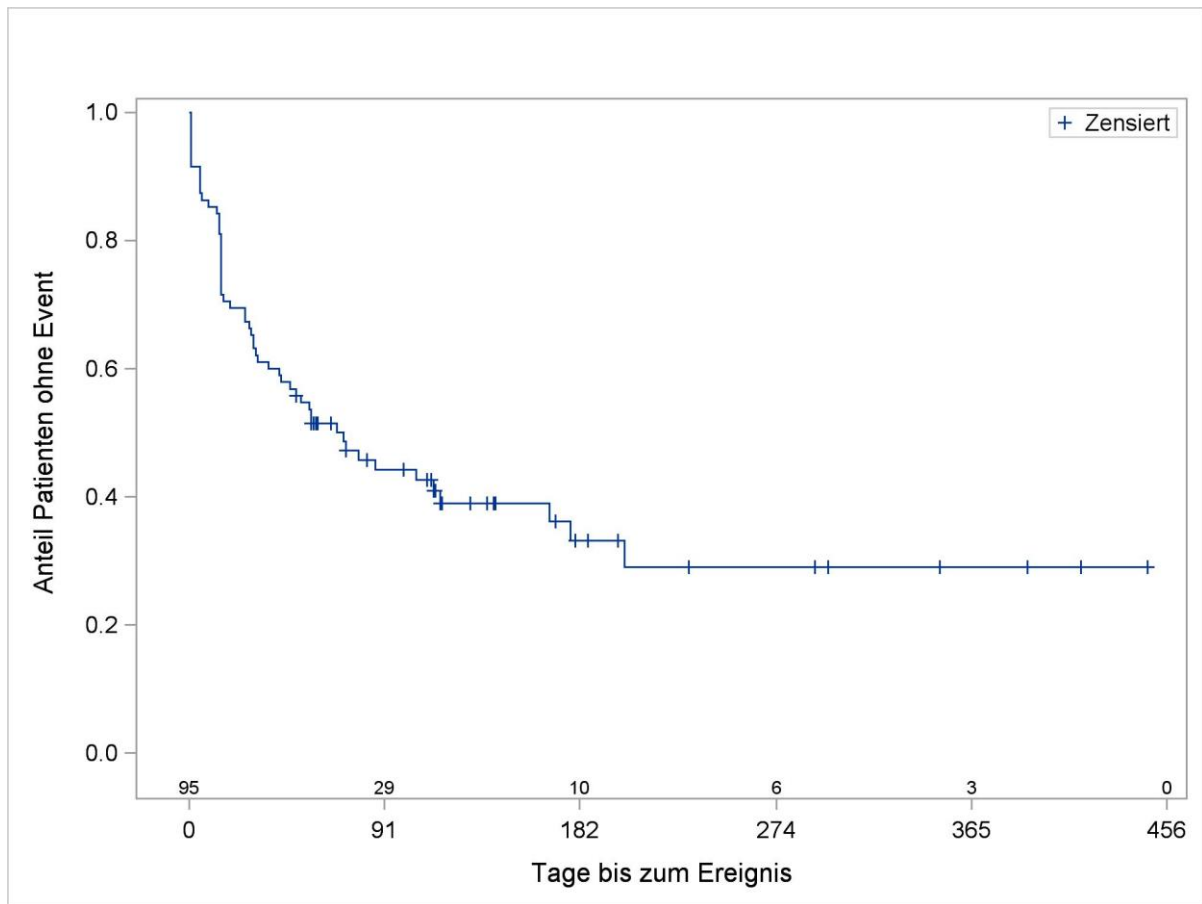


Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3 , unter Ausschluss von Progressionstermen) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

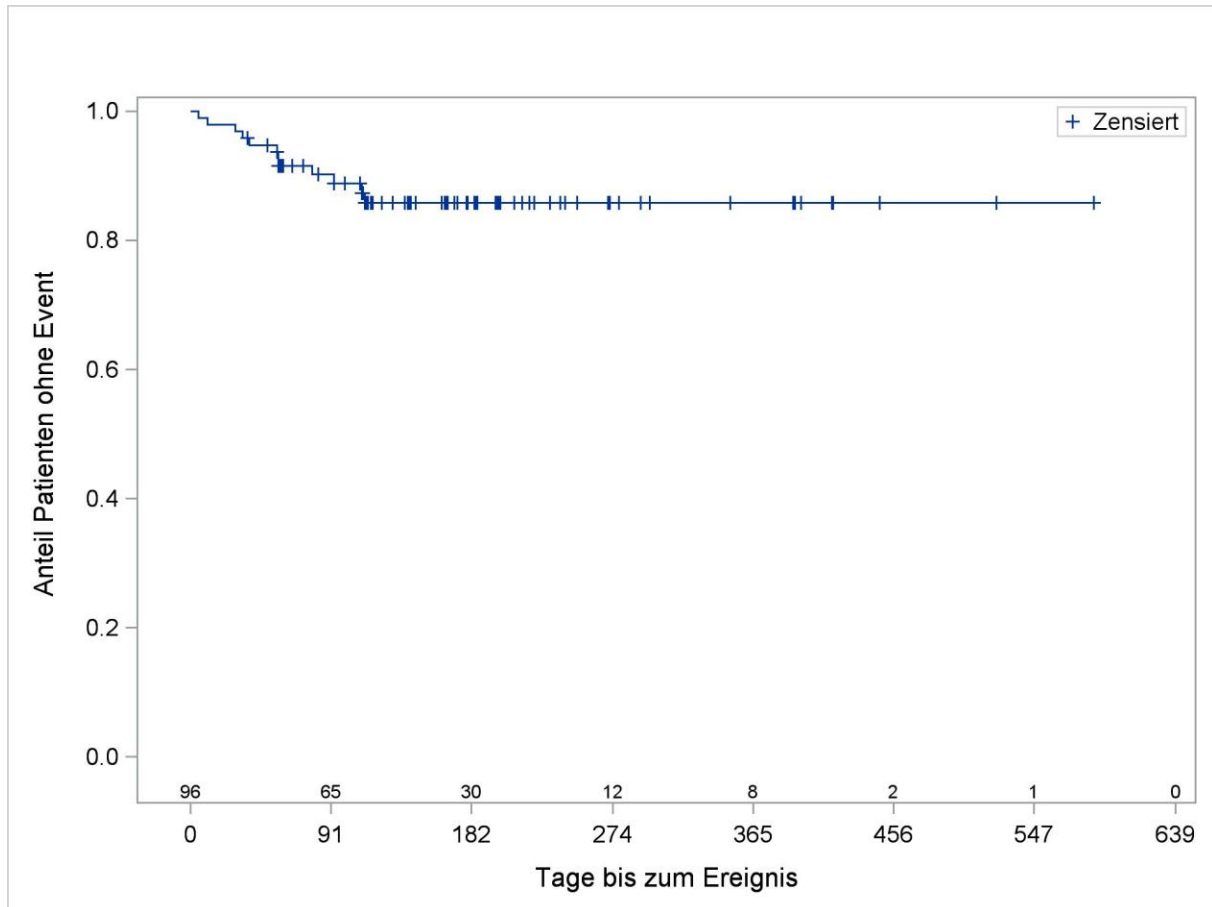


Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führte (unter Ausschluss von Progressionstermen) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

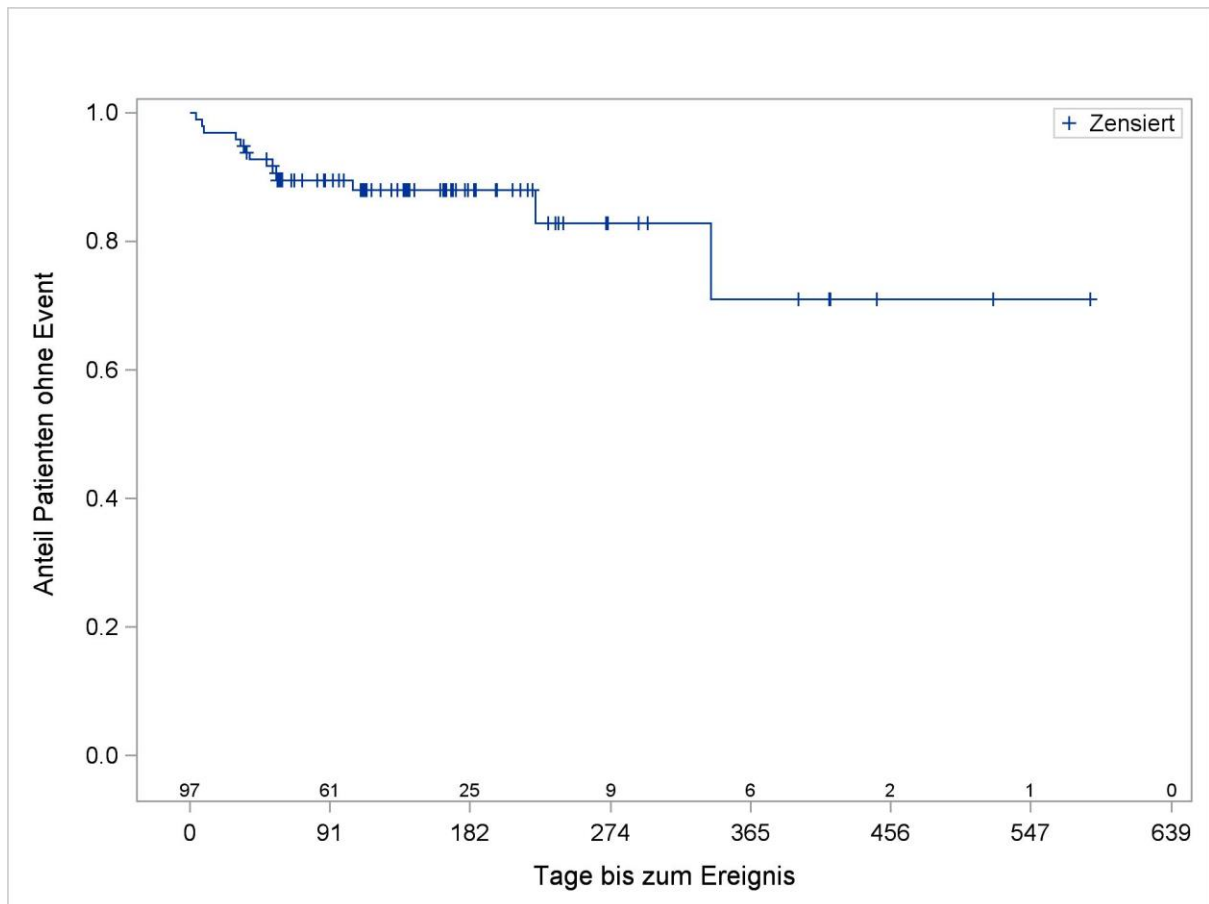
Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse (UESI)***Zeit bis zum Auftreten des UESI Potentielle Wernicke-Enzephalopathie***

Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des UESI Potentielle Wernicke-Enzephalopathie aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

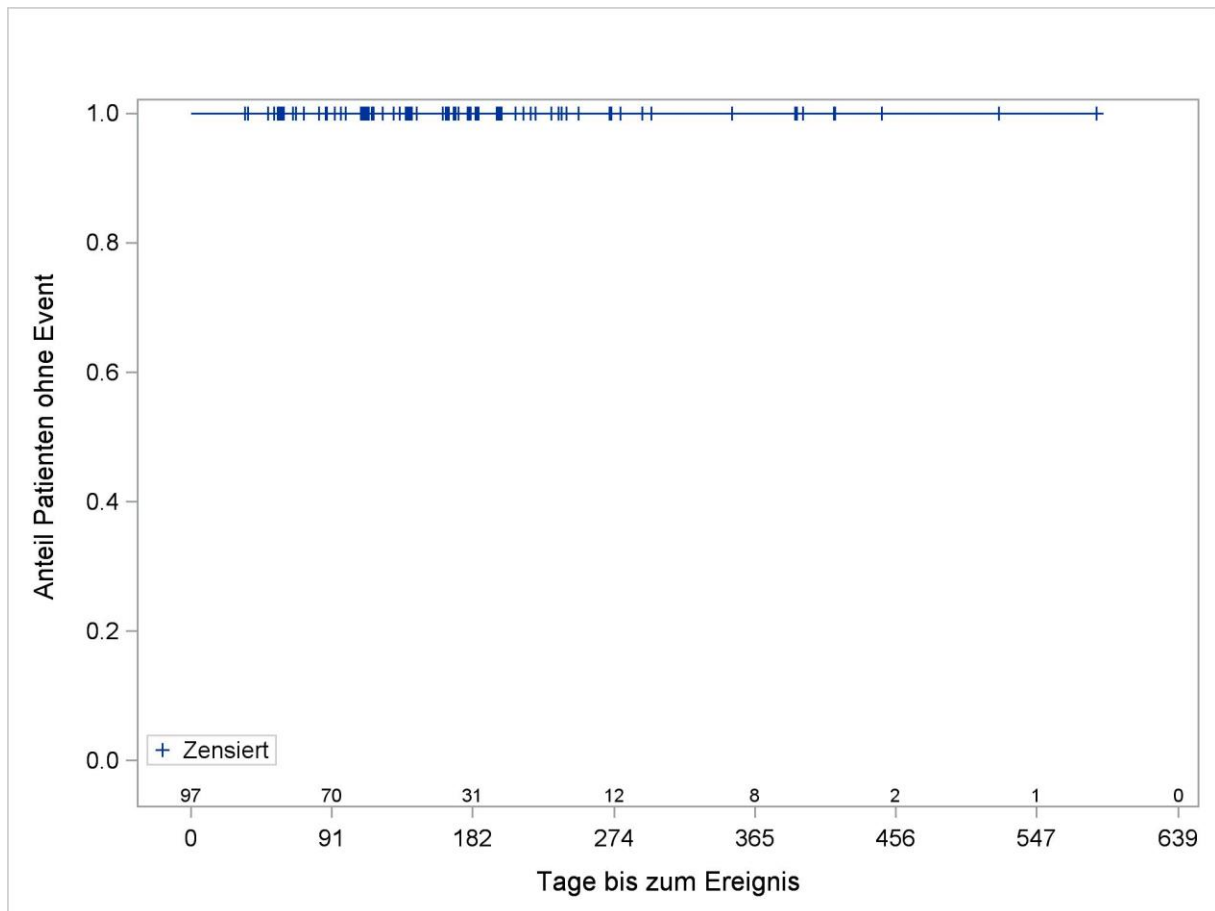


Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schwerwiegenden UESI Potentielle Wernicke-Enzephalopathie aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

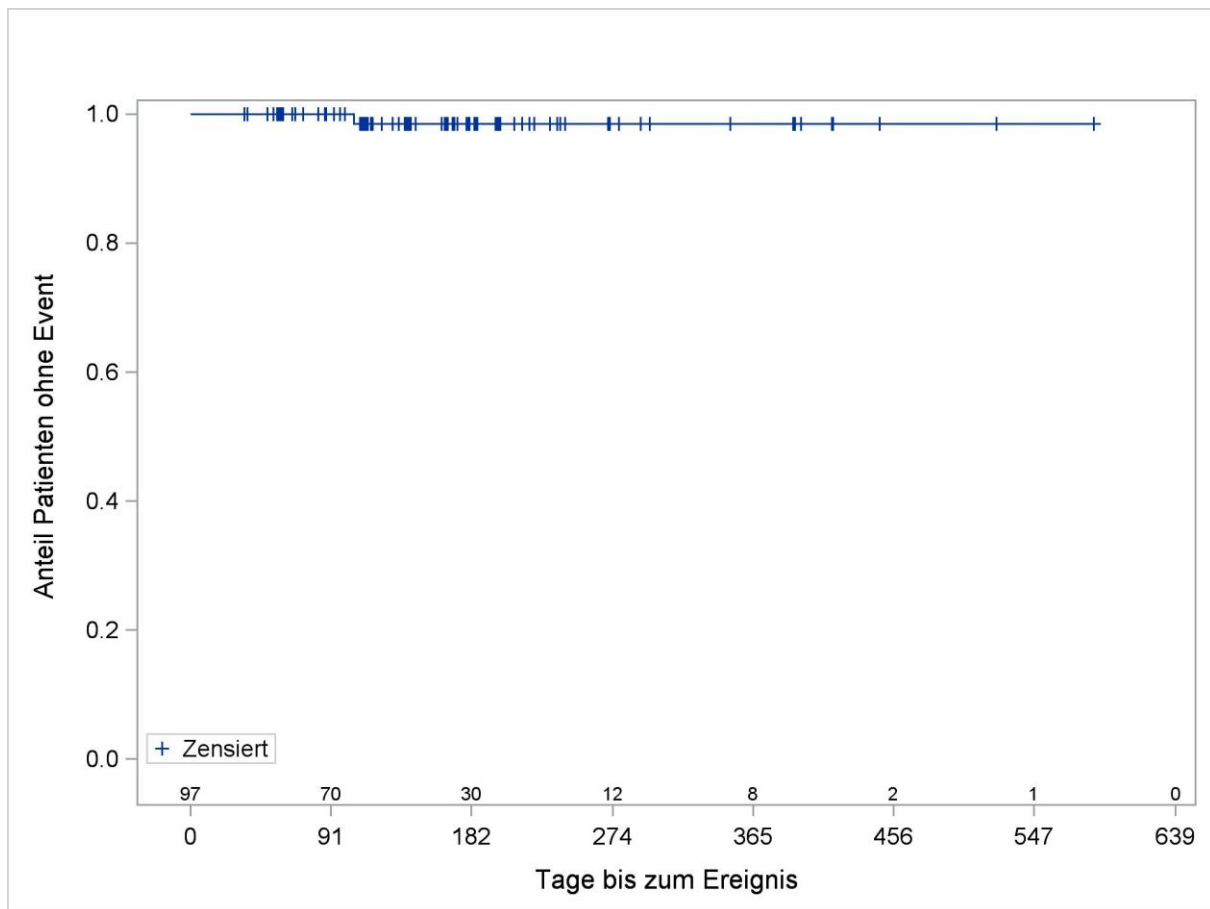


Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schweren UESI Potentielle Wernicke-Enzephalopathie (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3), aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

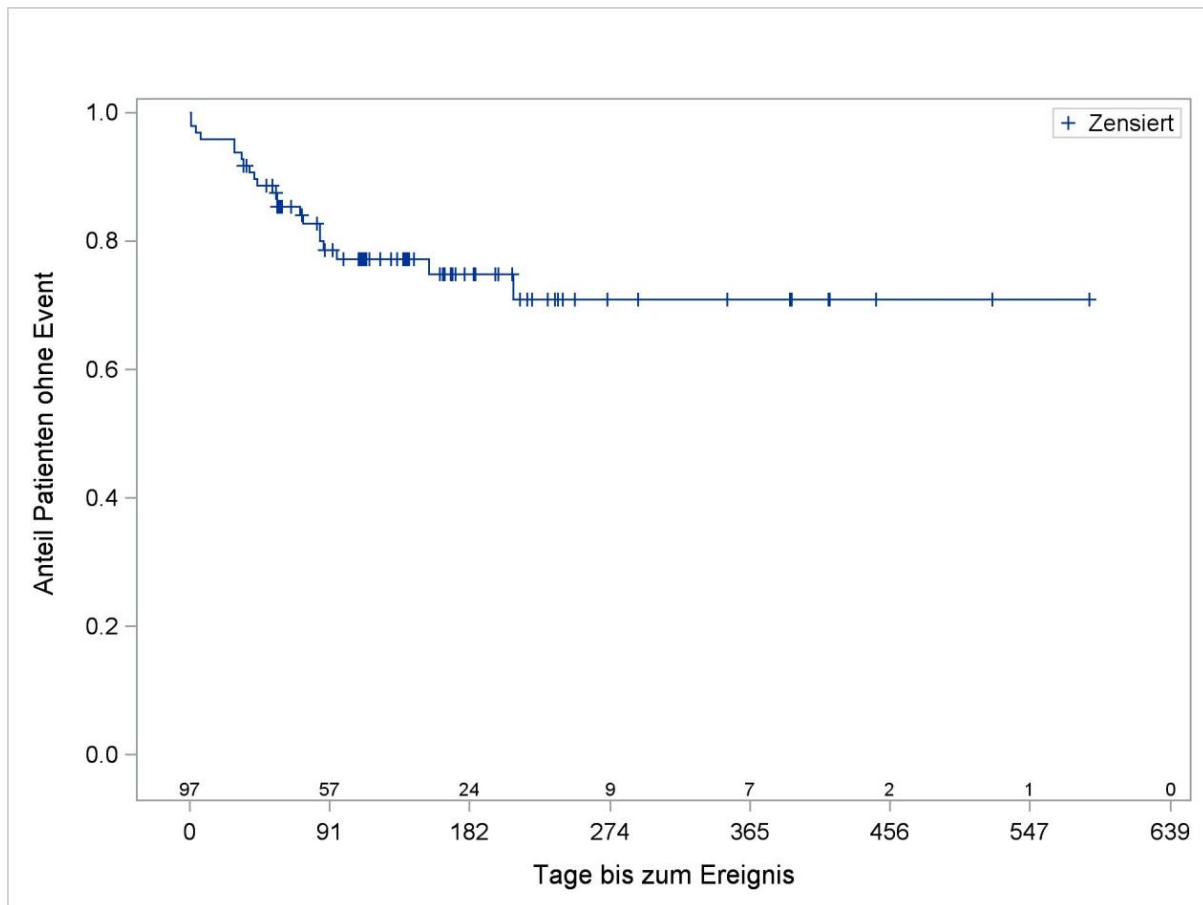
Zeit bis zum Auftreten des UESI SMQ Blutungen (eng)

Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des UESI SMQ Blutungen (eng) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

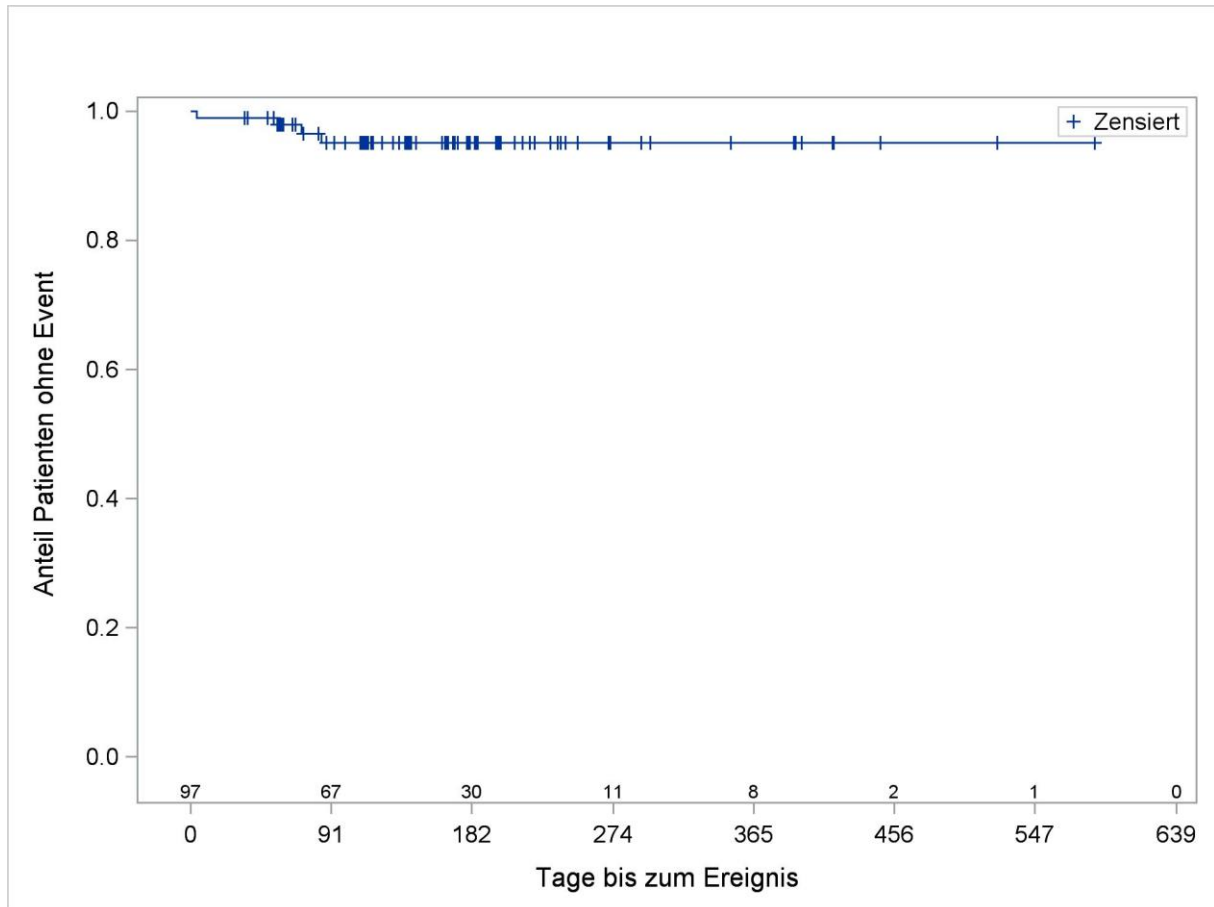


Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schwerwiegenden UESI SMQ Blutungen aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

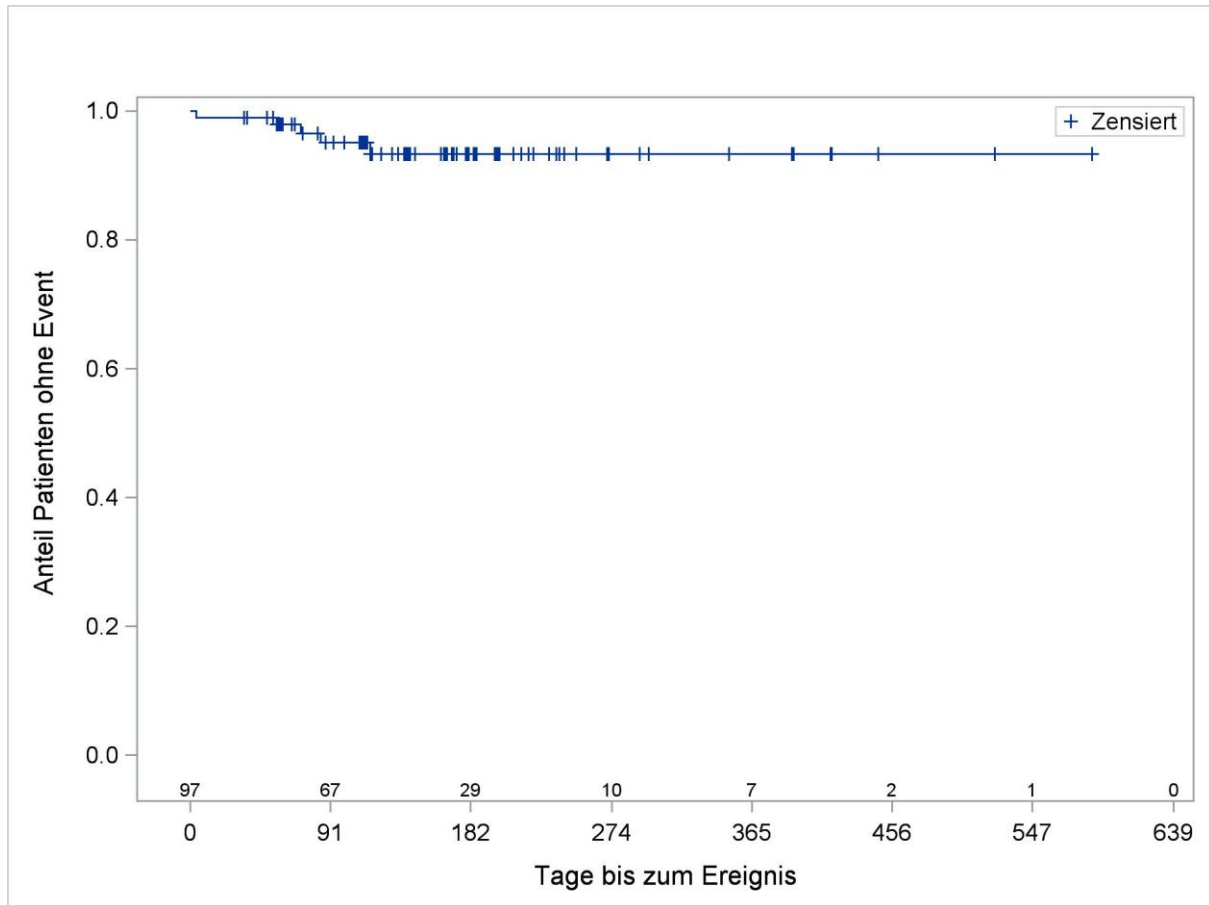


Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schweren UESI SMQ Blutungen (eng) (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

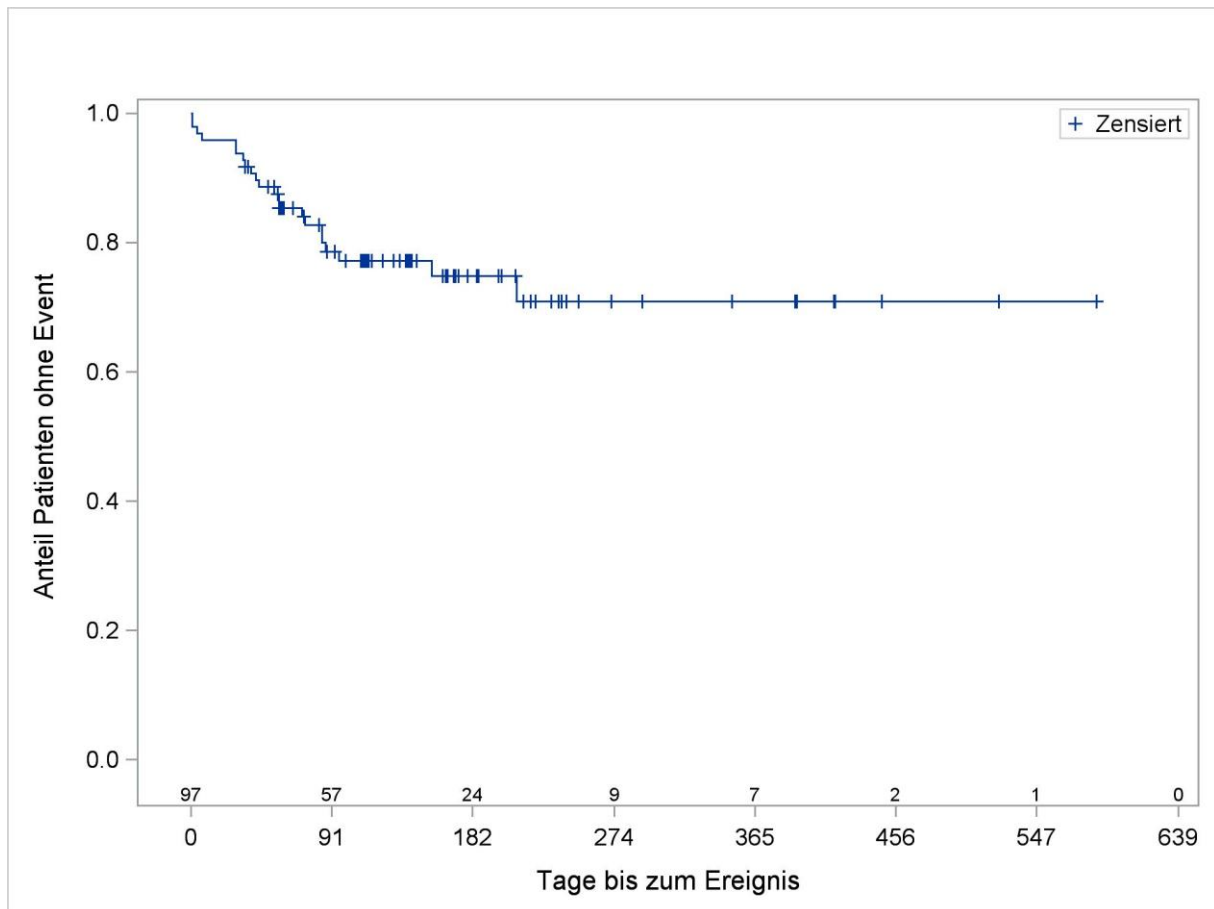
Zeit bis zum Auftreten des UESI SMQ Blutungen (breit)

Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des UESI SMQ Blutungen (breit) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

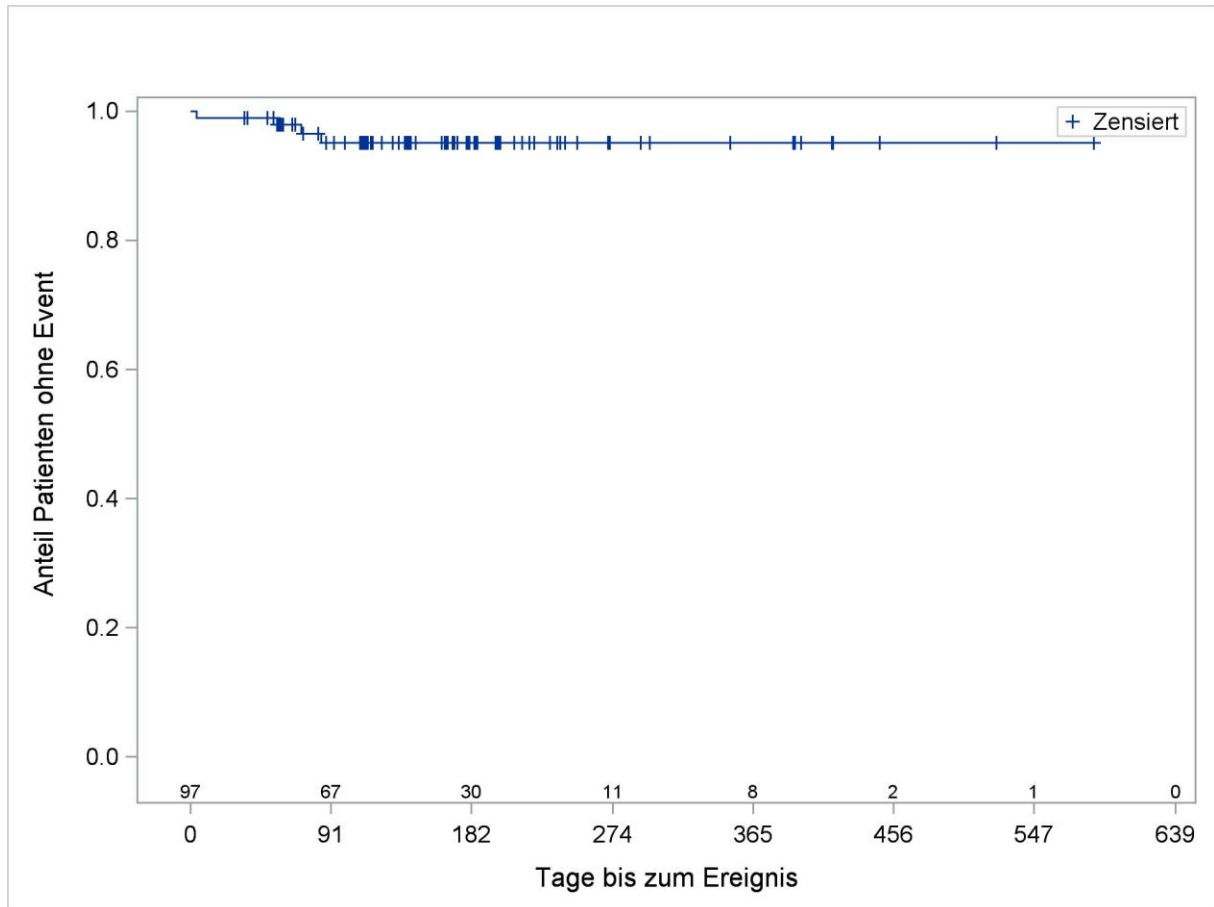


Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schwerwiegenden UESI SMQ Blutungen (breit) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

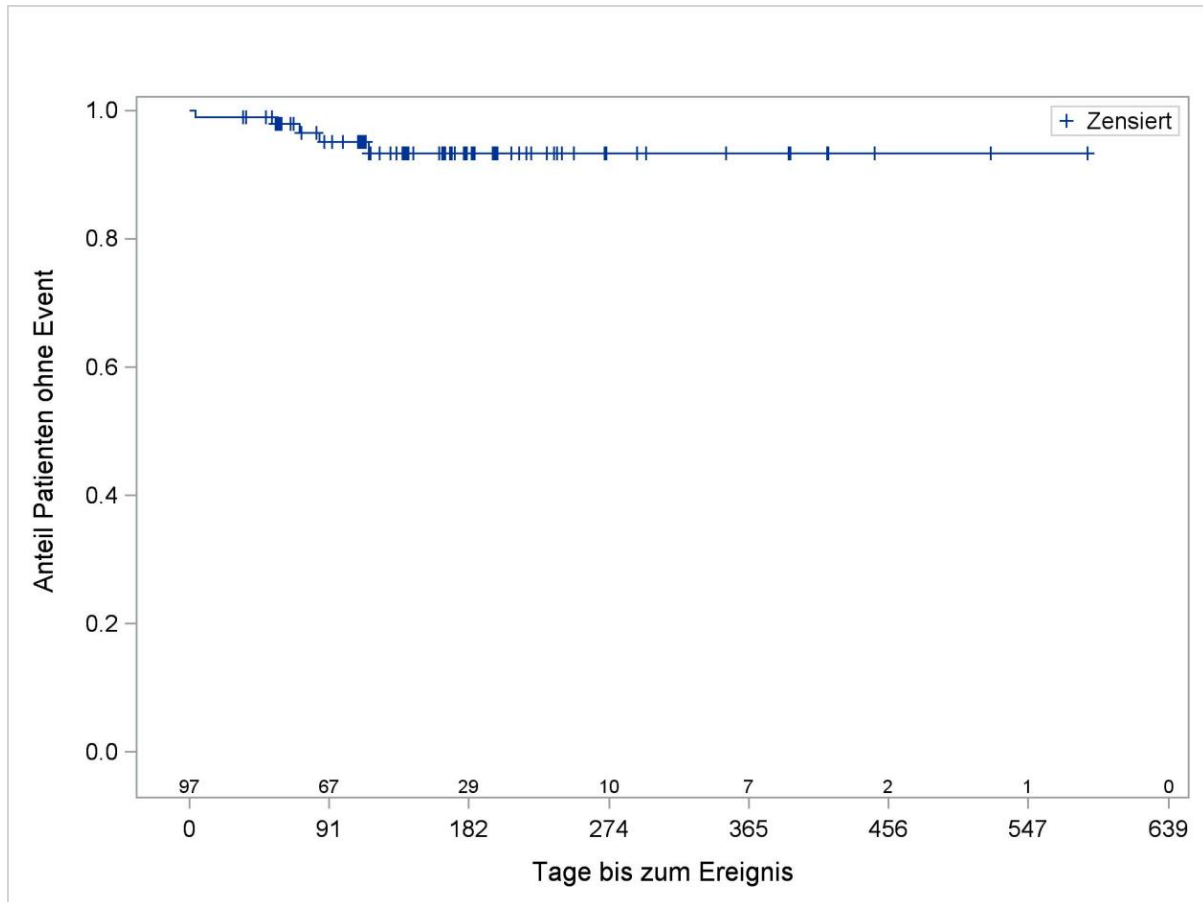


Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schweren UESI SMQ Blutungen (breit) (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

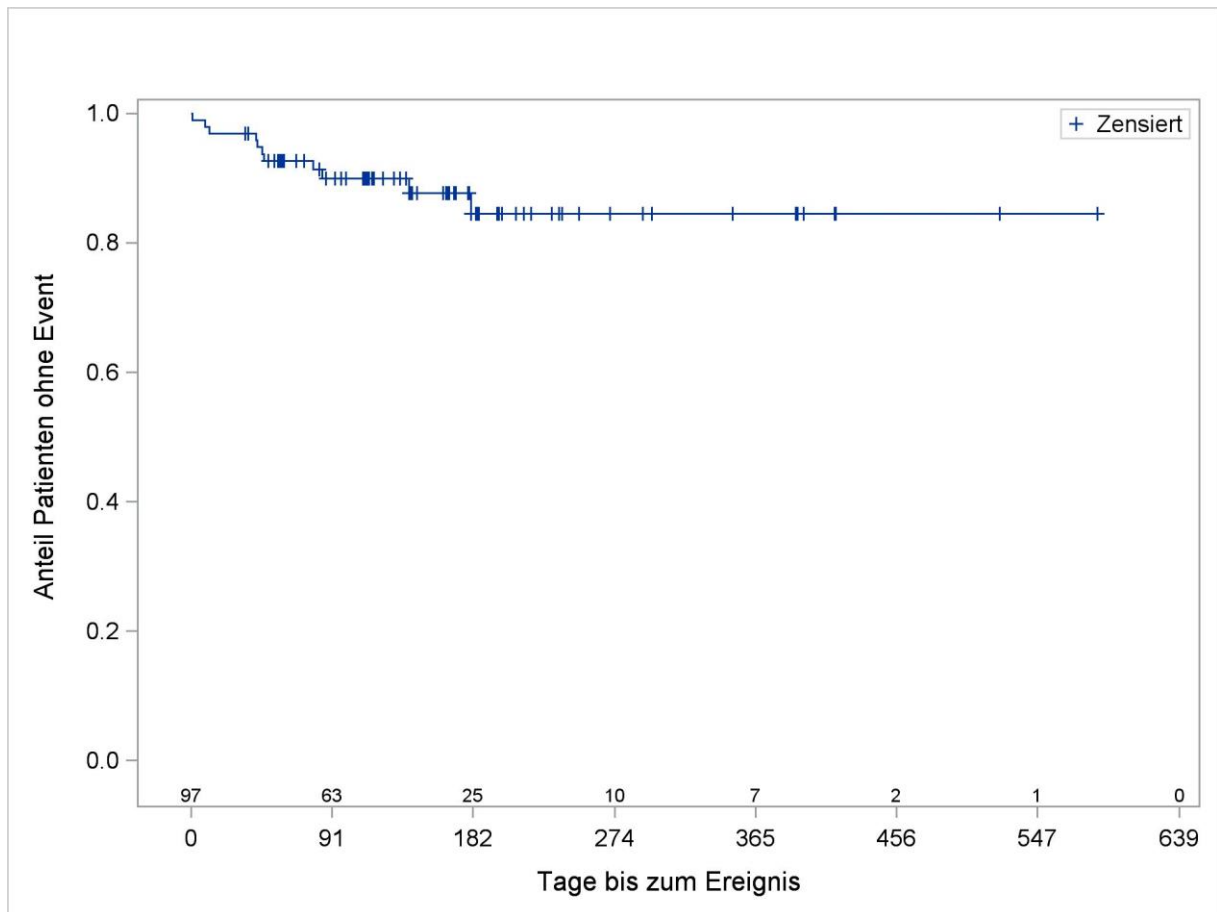
Zeit bis zum Auftreten des UESI Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie

Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des UESI Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

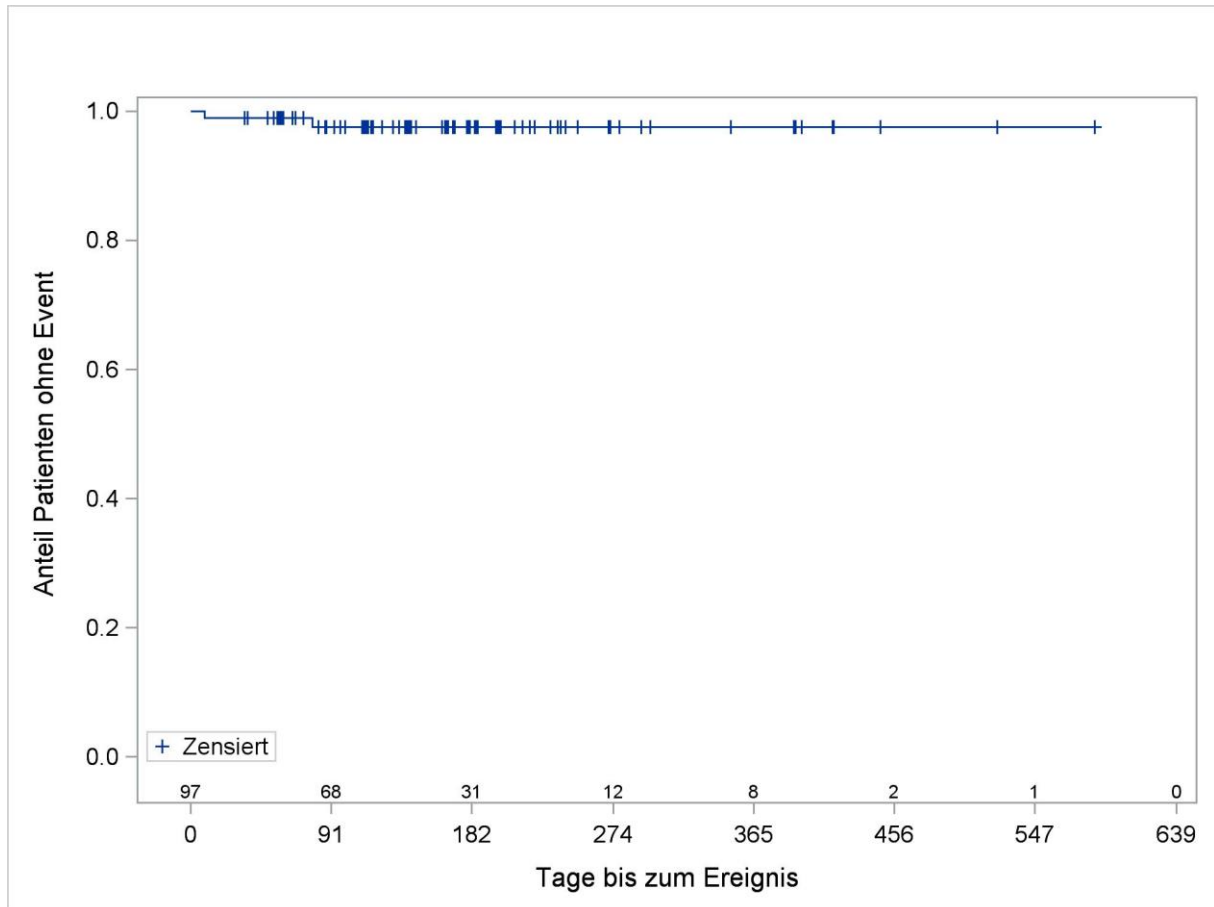


Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schwerwiegenden UESI Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

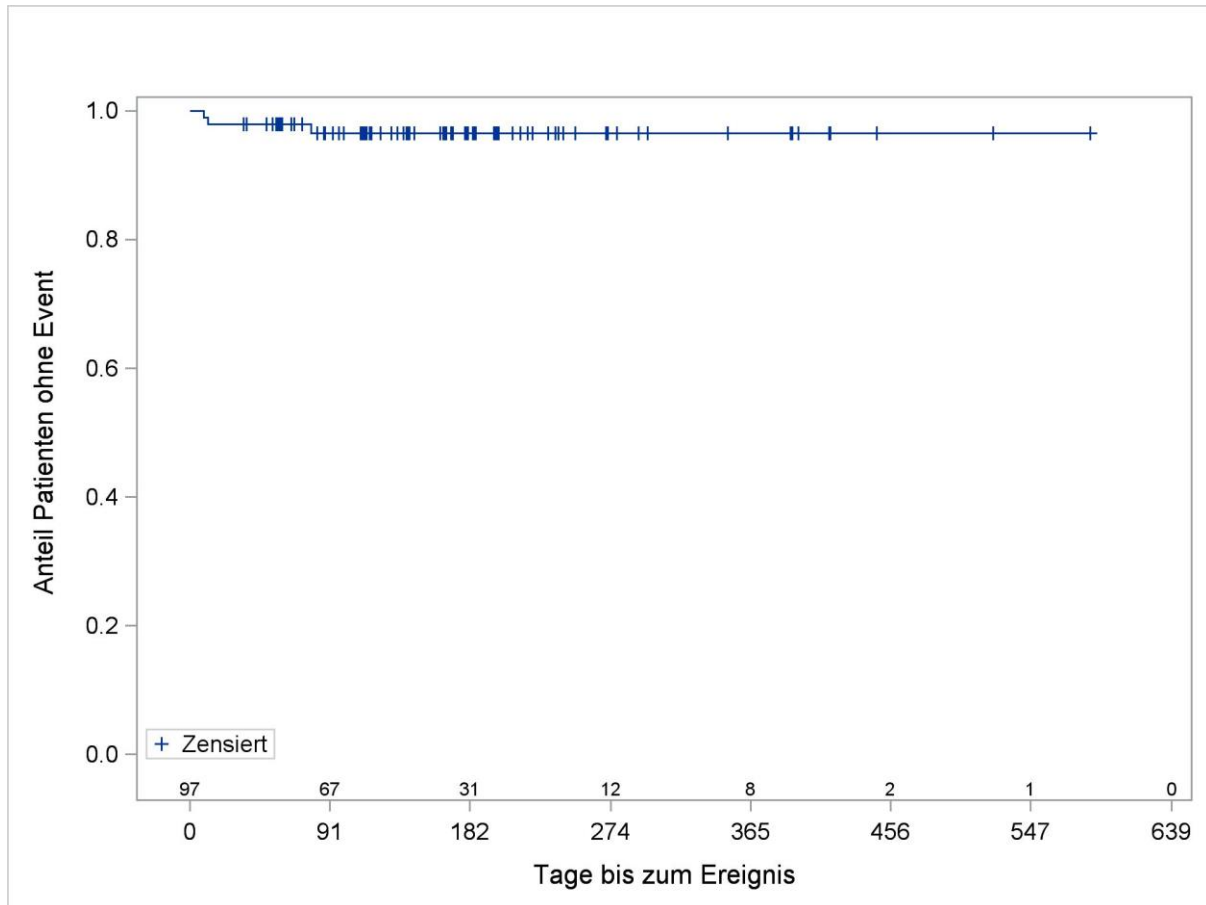


Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schweren UESI Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

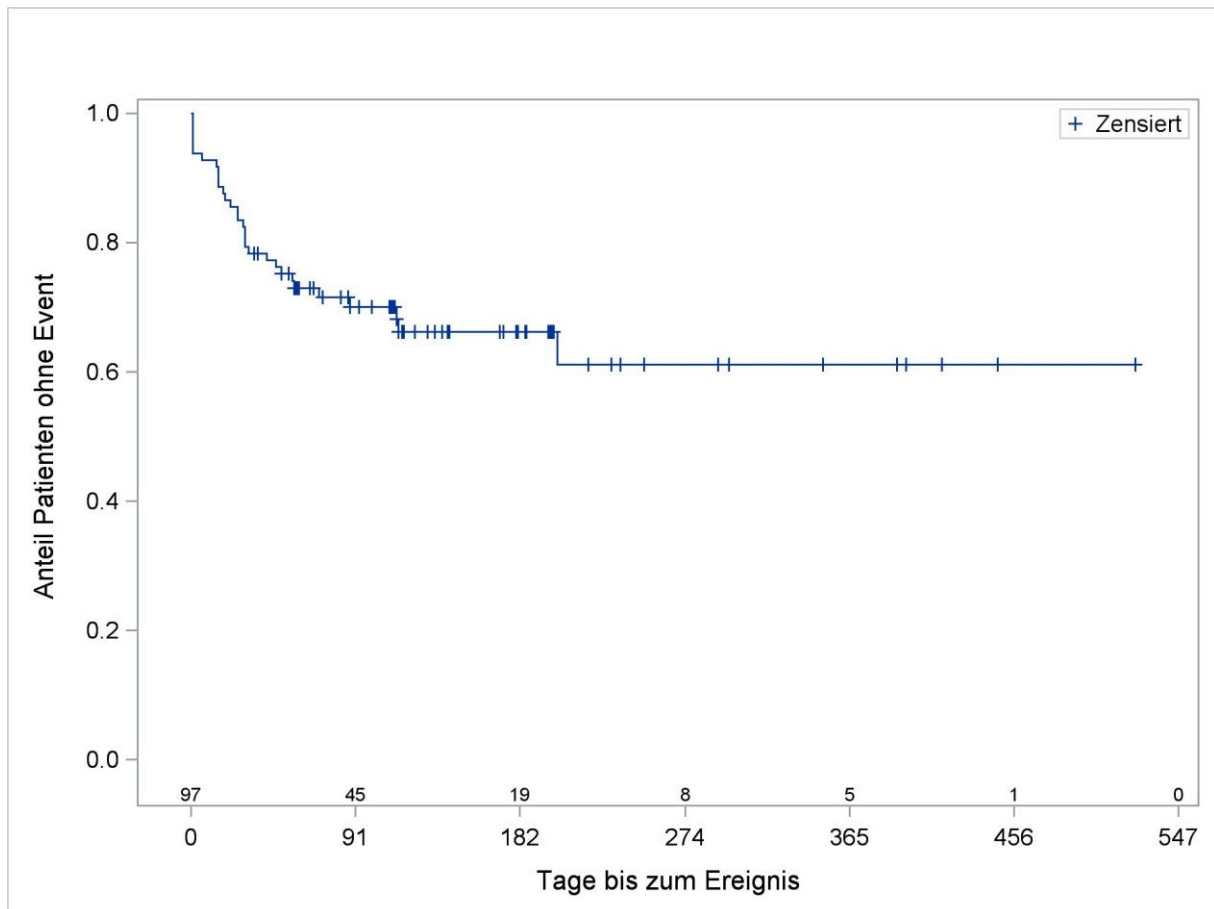
Zeit bis zum Auftreten des UESI Anämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4

Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des UESI Anämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

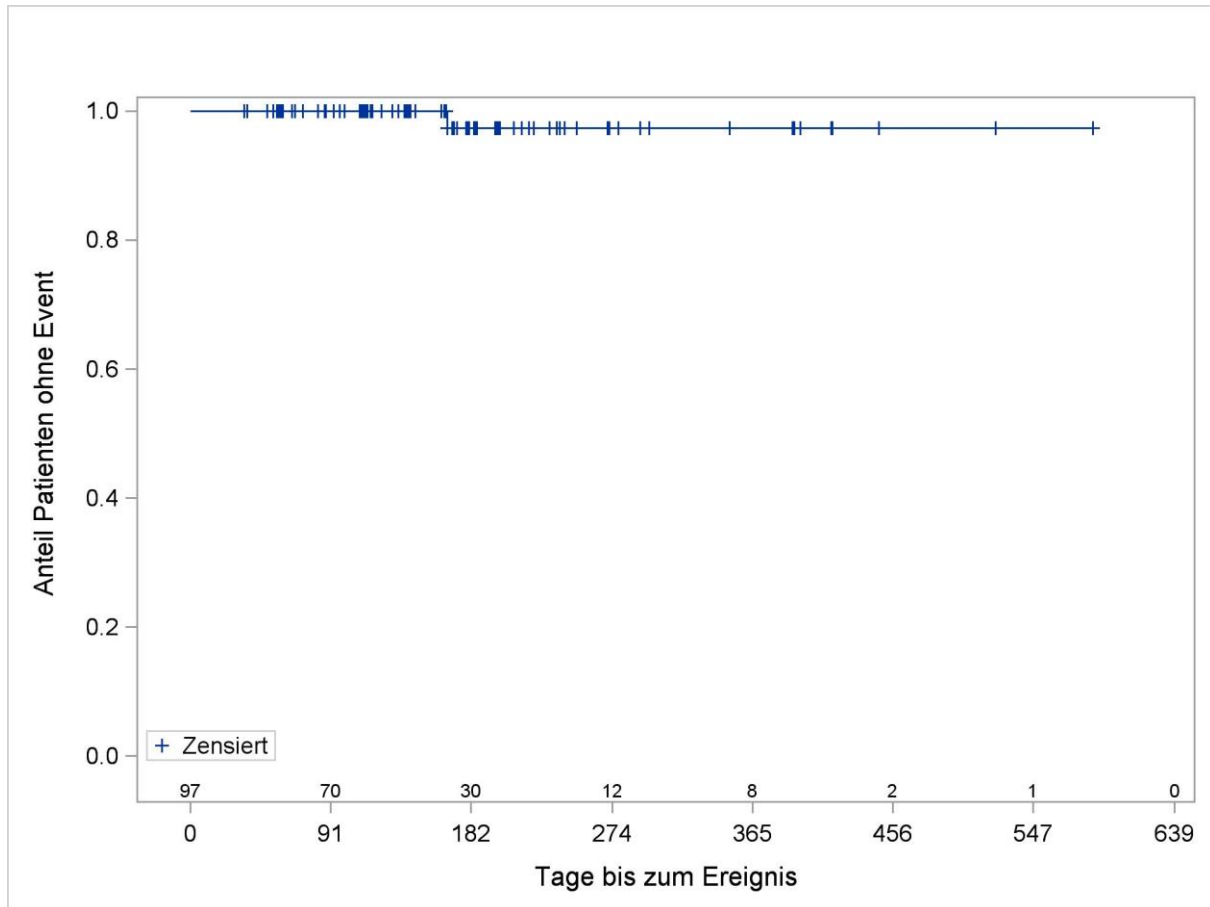


Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schwerwiegenden UESI Anämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

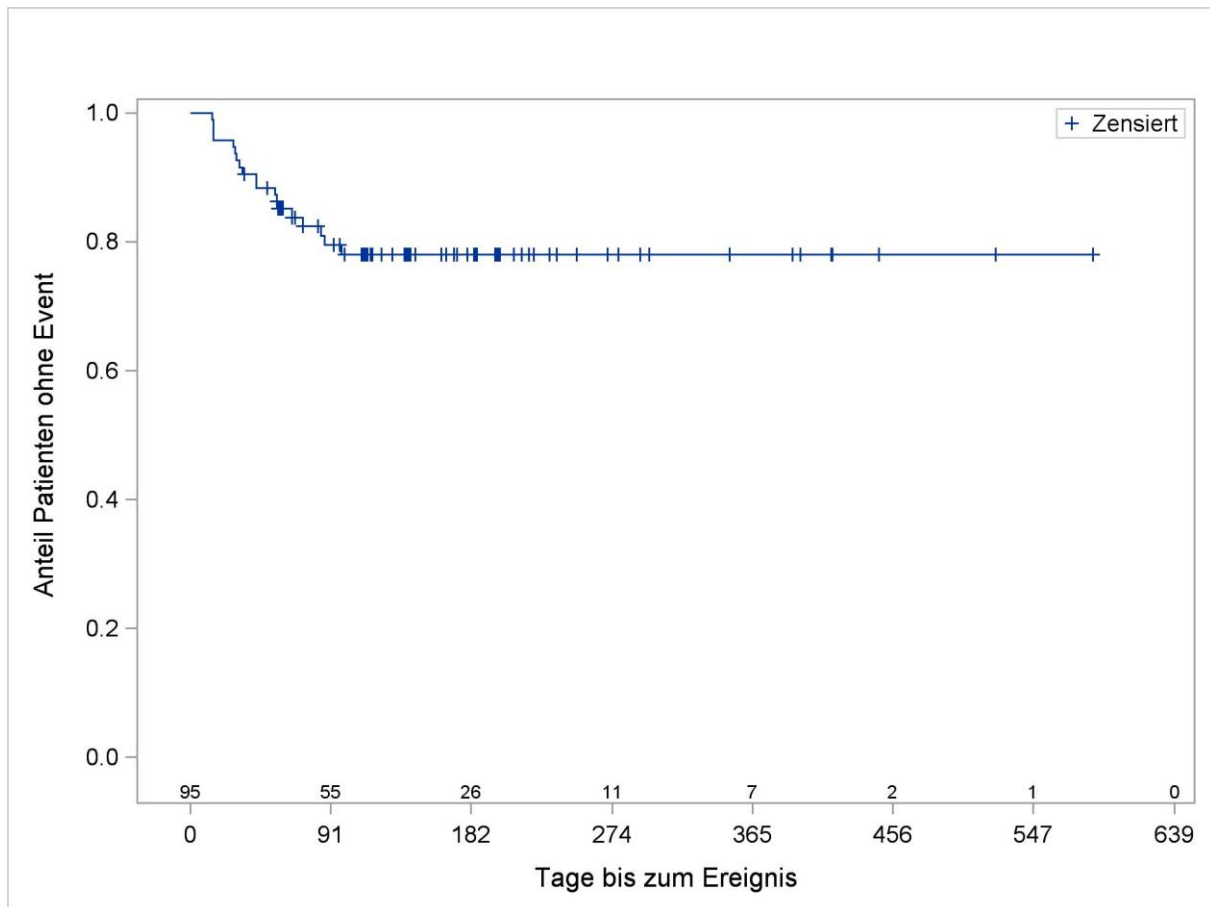
Zeit bis zum Auftreten des UESI Thrombozytopenie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4

Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des UESI Thrombozytopenie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

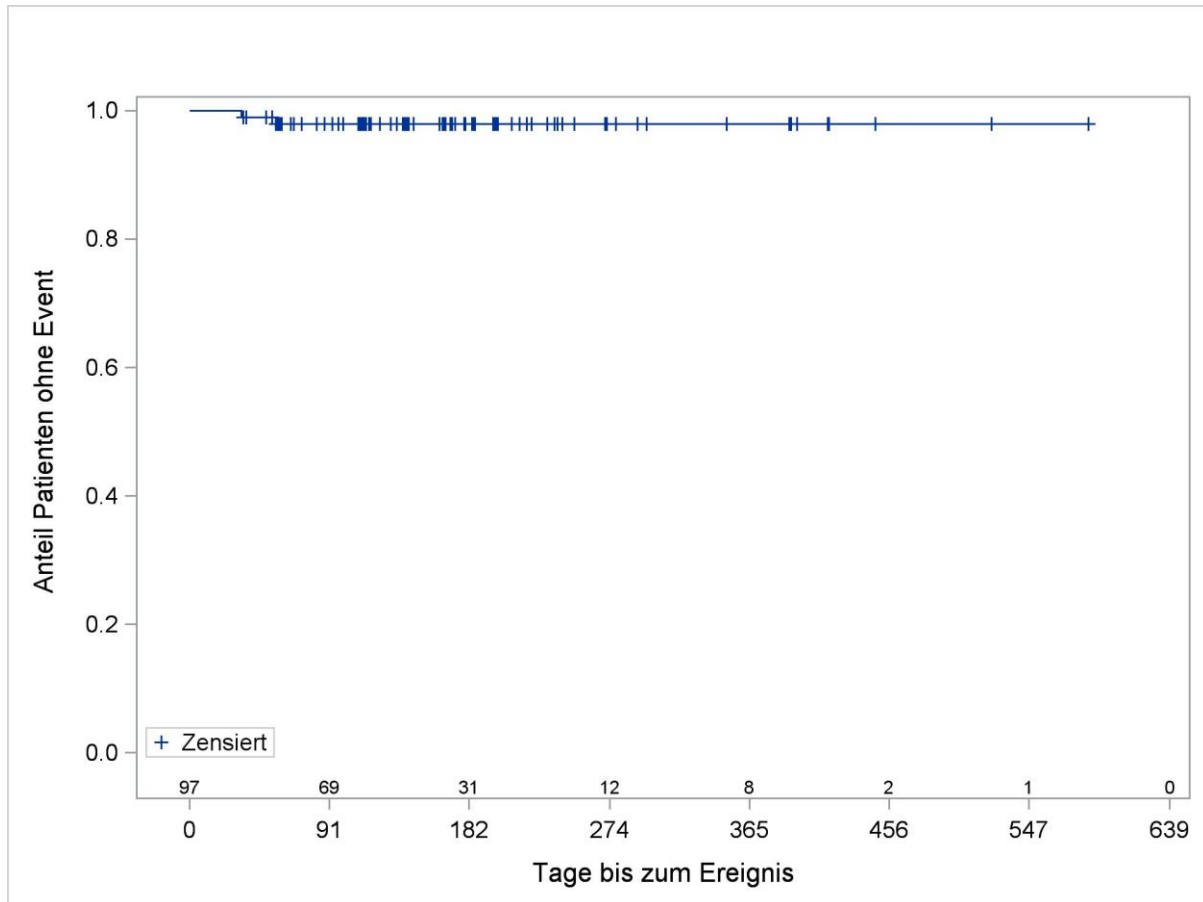


Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schwerwiegenden UESI Thrombozytopenie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

Zeit bis zum Auftreten des UESI ALT, AST oder Bilirubin im Blut erhöht vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4

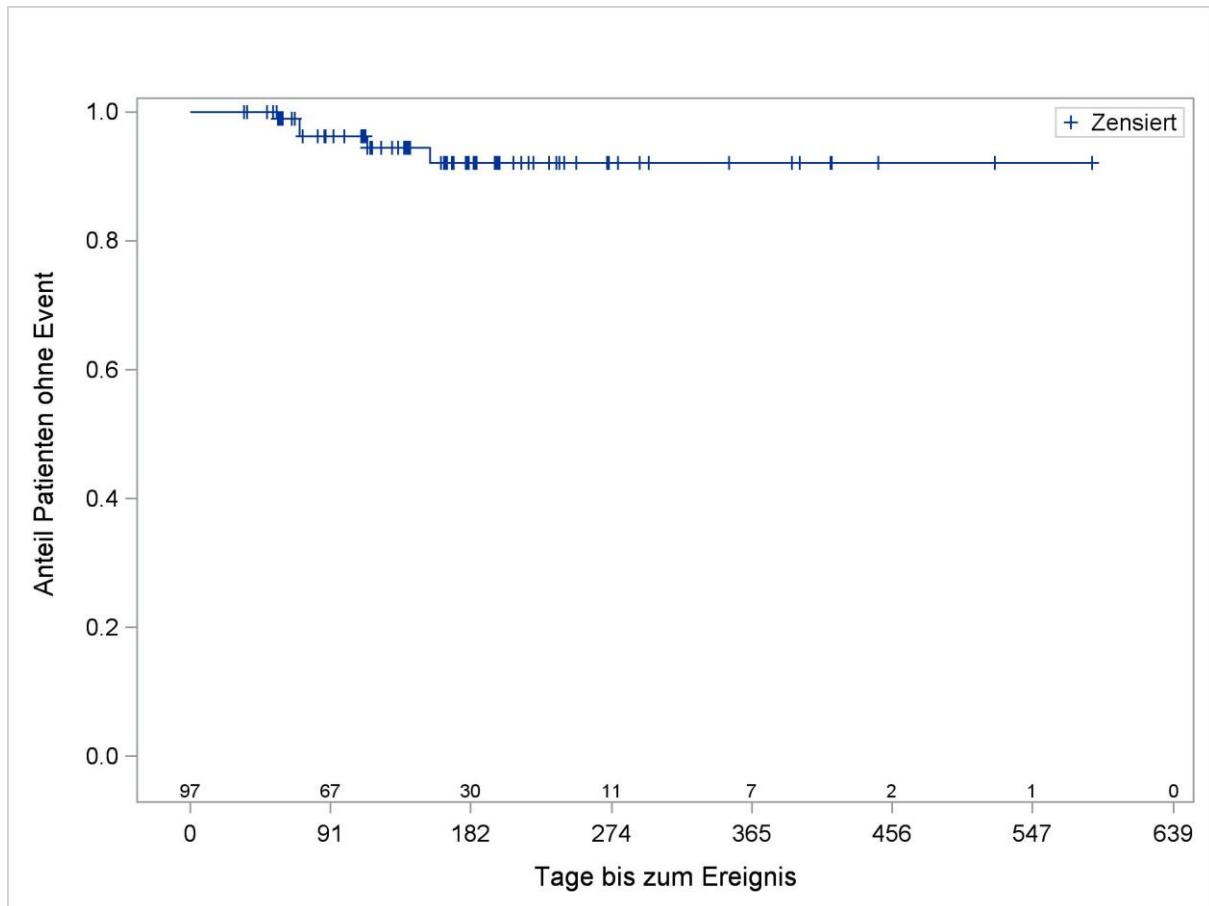


Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des UESI ALT, AST oder Bilirubin im Blut erhöht vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

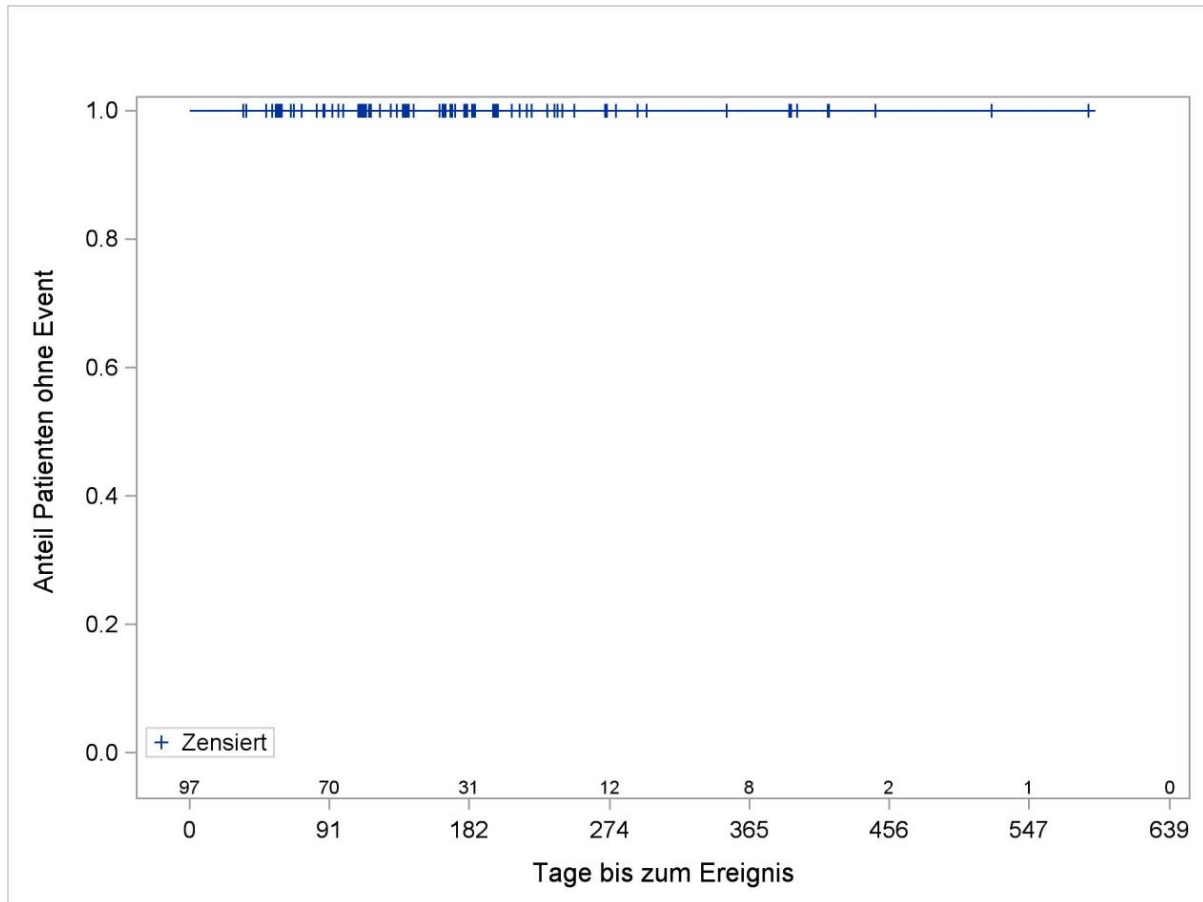


Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schwerwiegenden UESI ALT, AST oder Bilirubin im Blut erhöht vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

Zeit bis zum Auftreten des UESI Hyperamylasämie oder Hyperlipasämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4

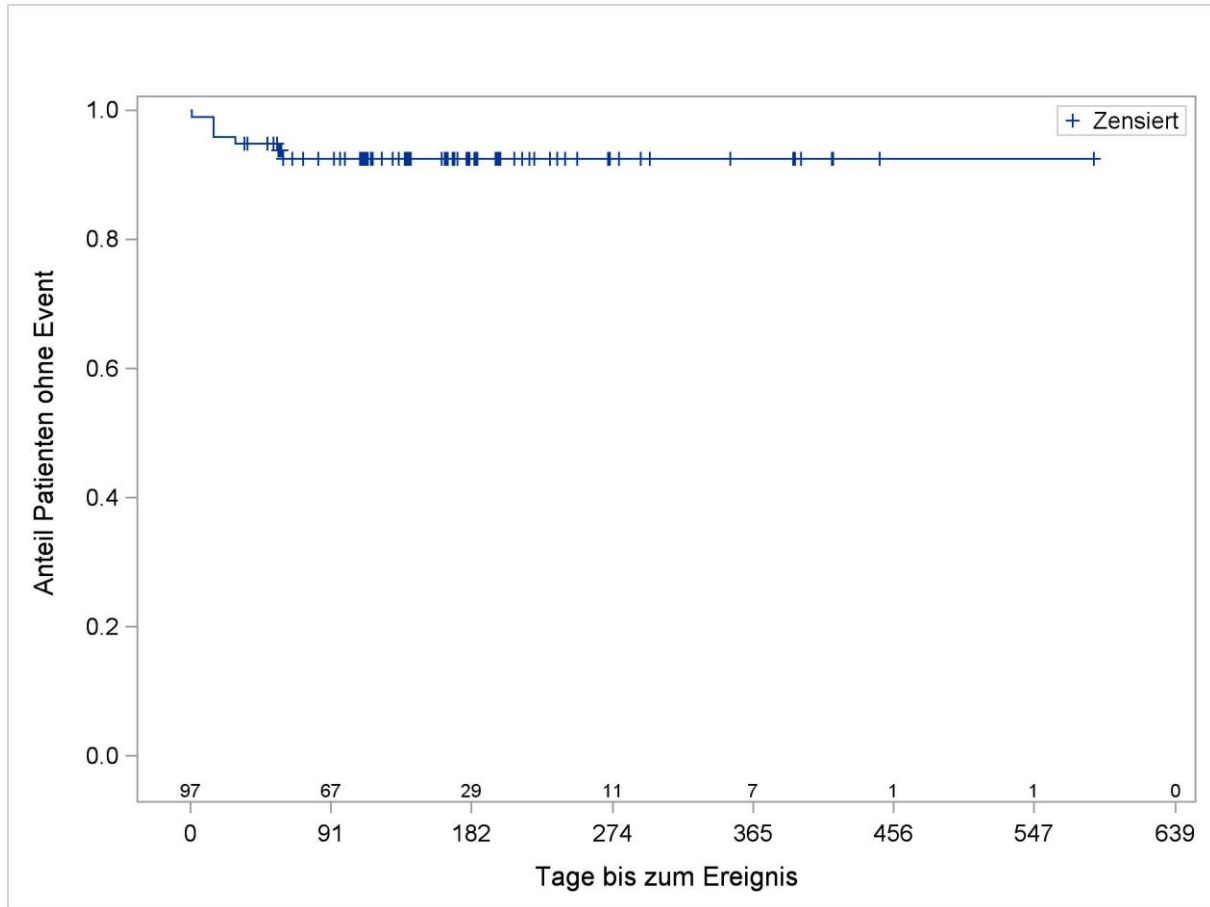


Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des UESI Hyperamylasämie oder Hyperlipasämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

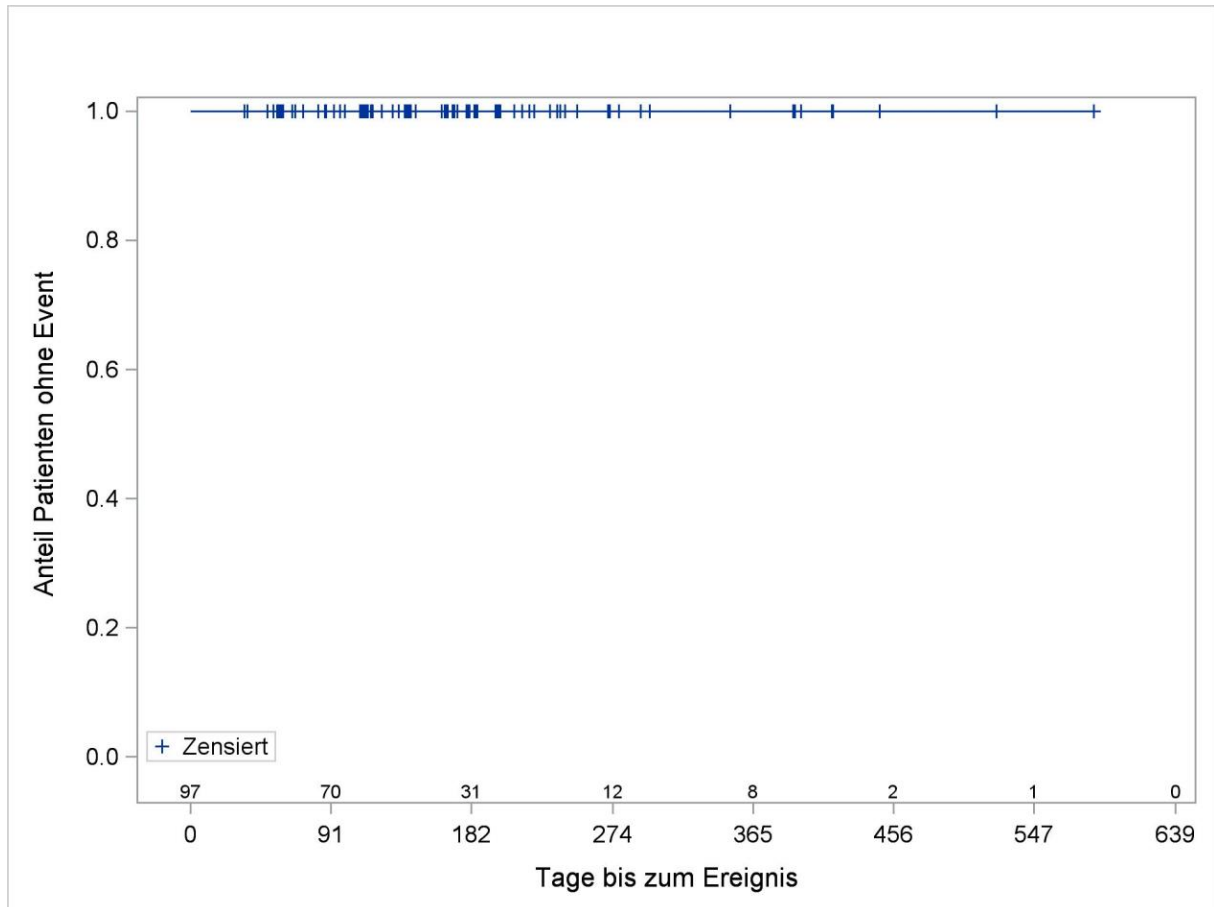


Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schwerwiegenden UESI Hyperamylasämie oder Hyperlipasämie vom NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

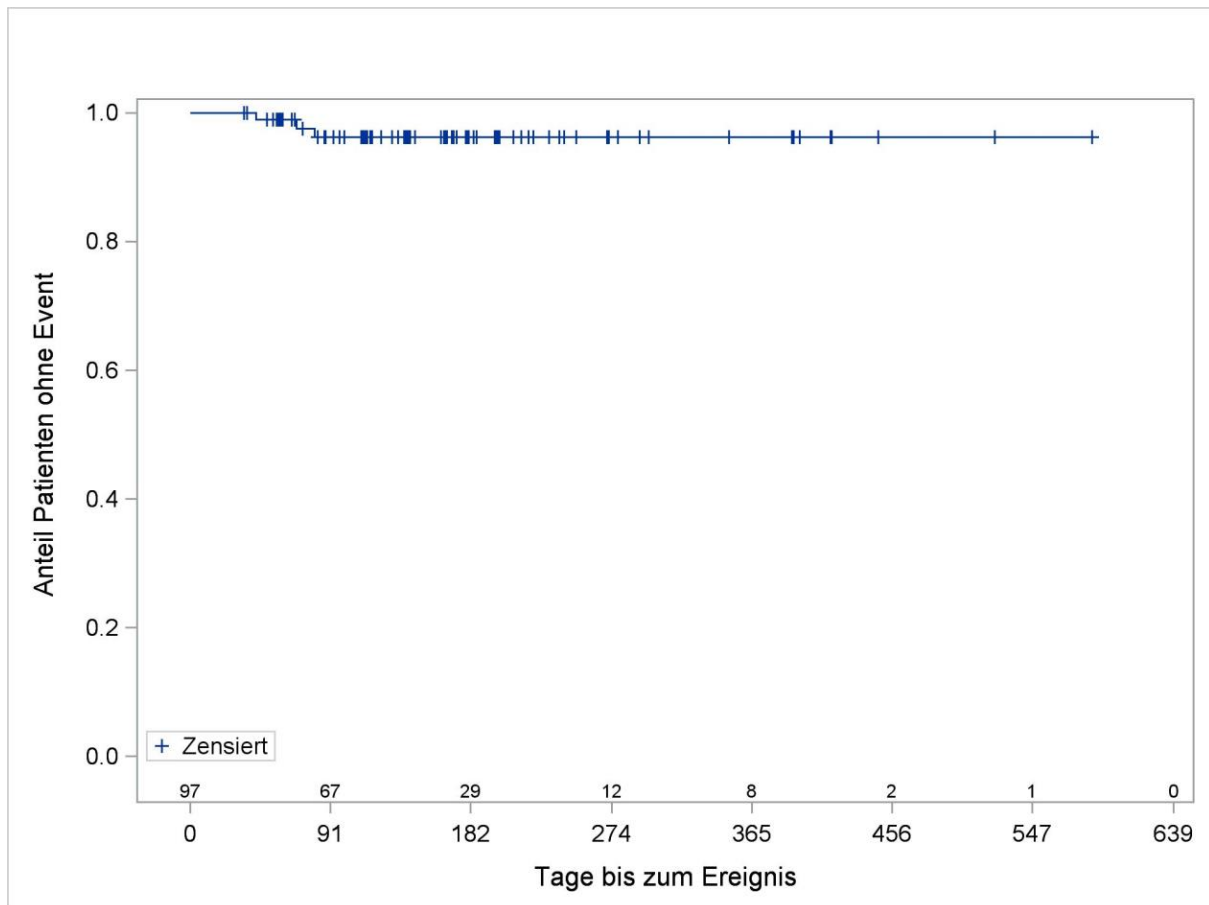
Zeit bis zum Auftreten des UESI Sekundäre Malignome

Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des UESI Sekundäre Malignome aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

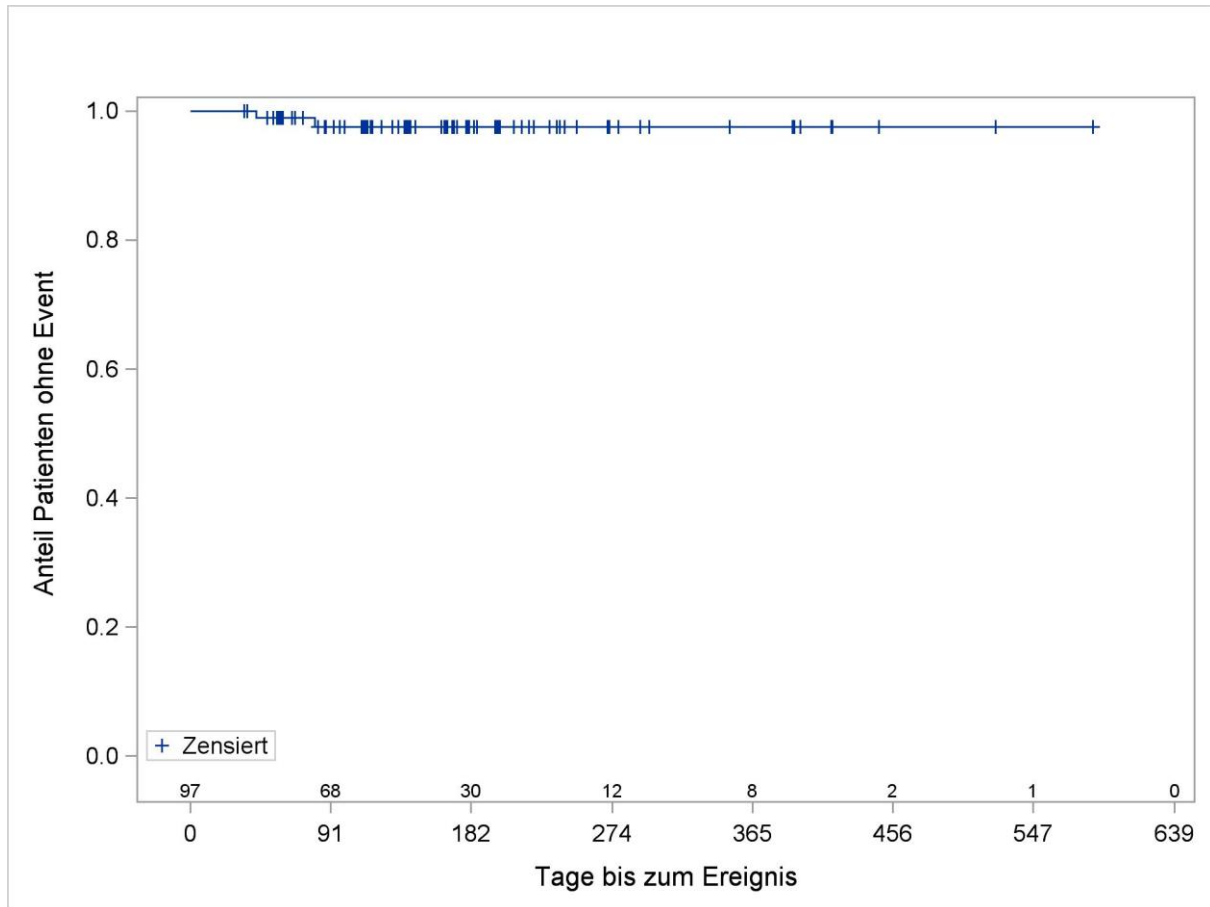


Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schwerwiegenden UESI Sekundäre Malignome aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

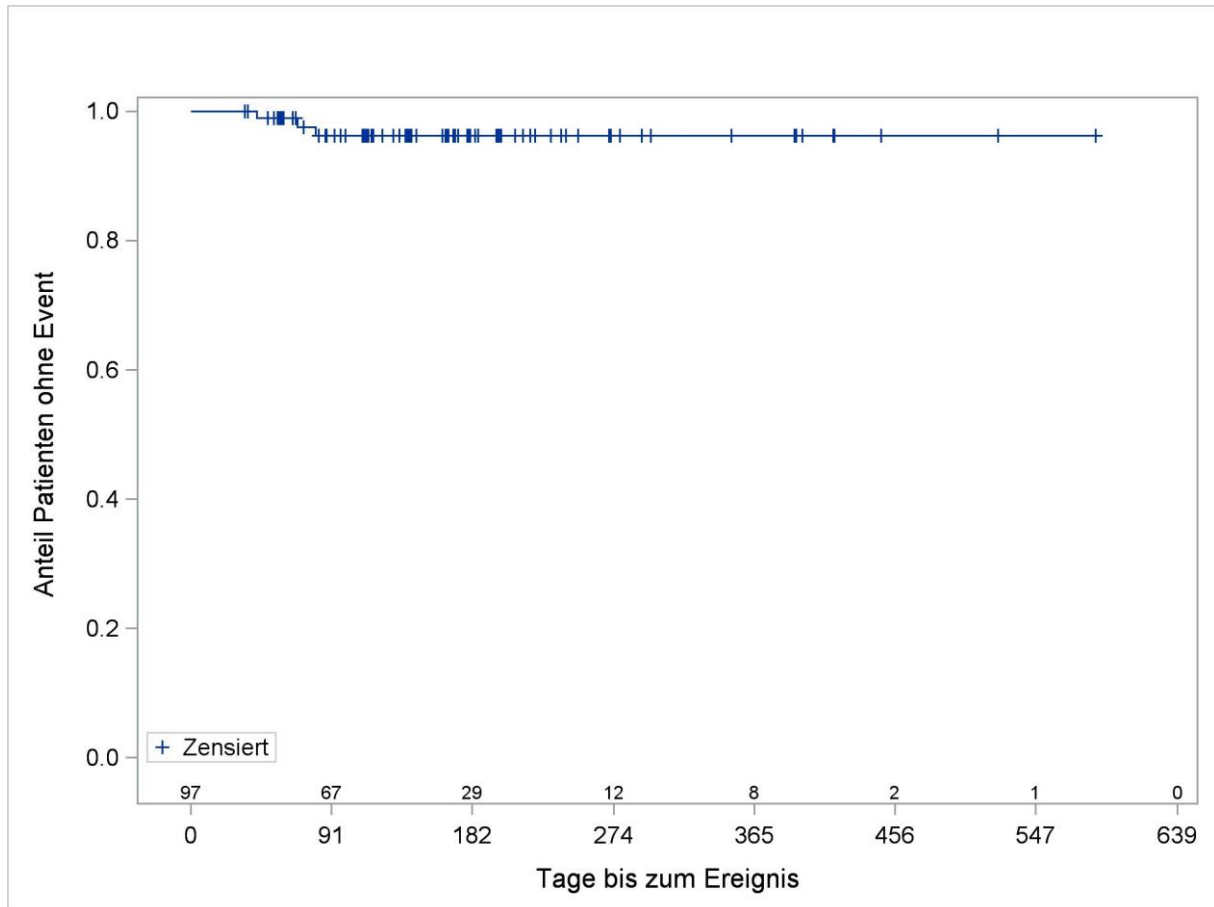


Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schweren UESI Sekundäre Malignome (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

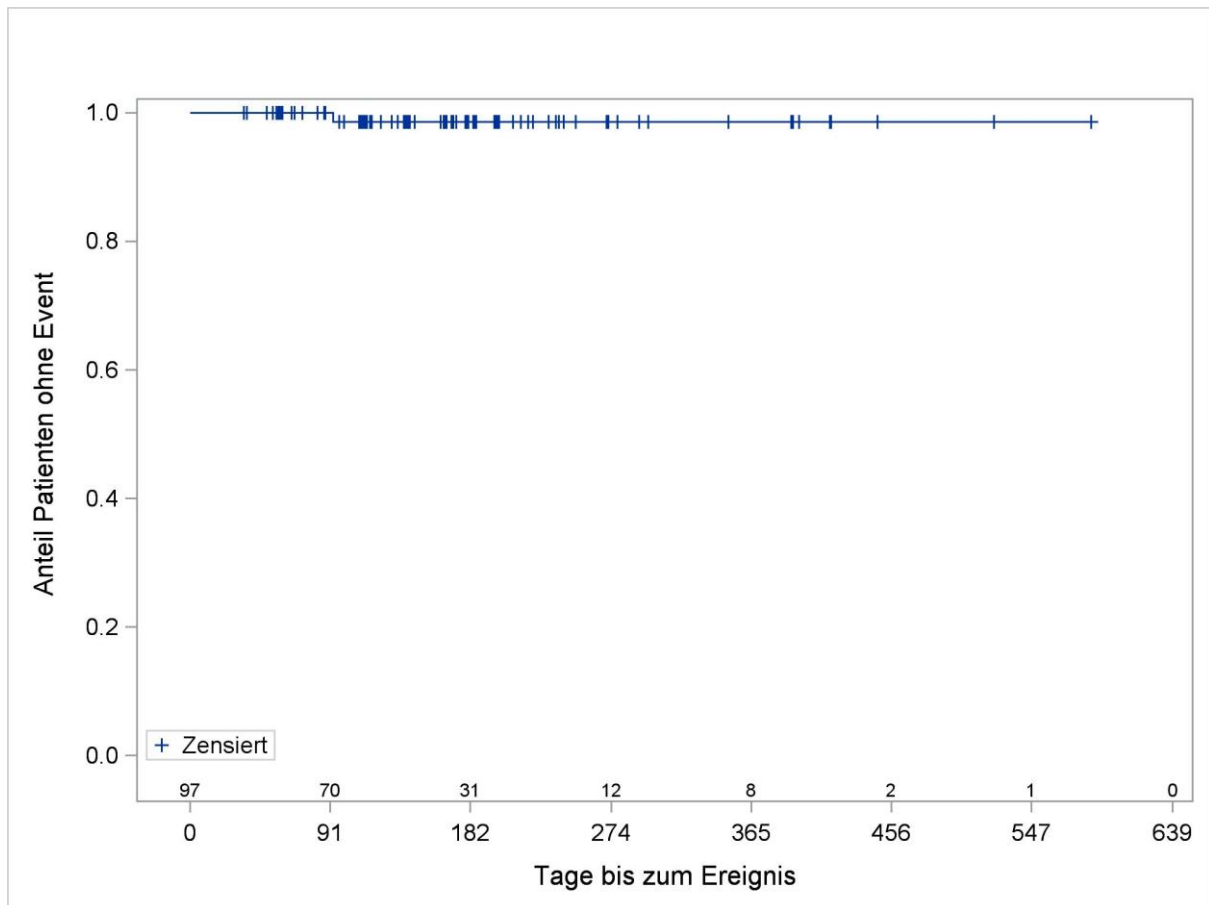
Zeit bis zum Auftreten des UESI Überdosis

Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des UESI Überdosis aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

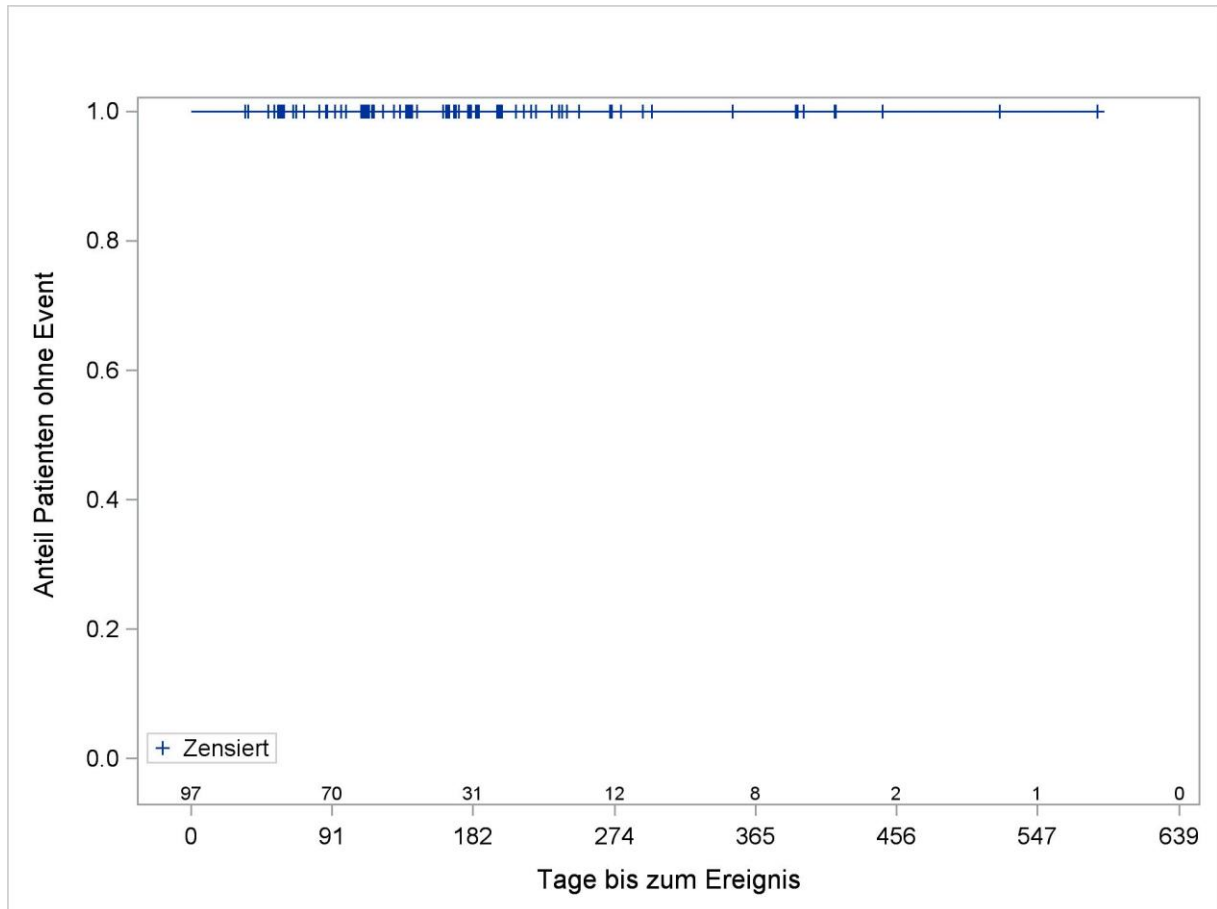


Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schwerwiegenden UESI Überdosis aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

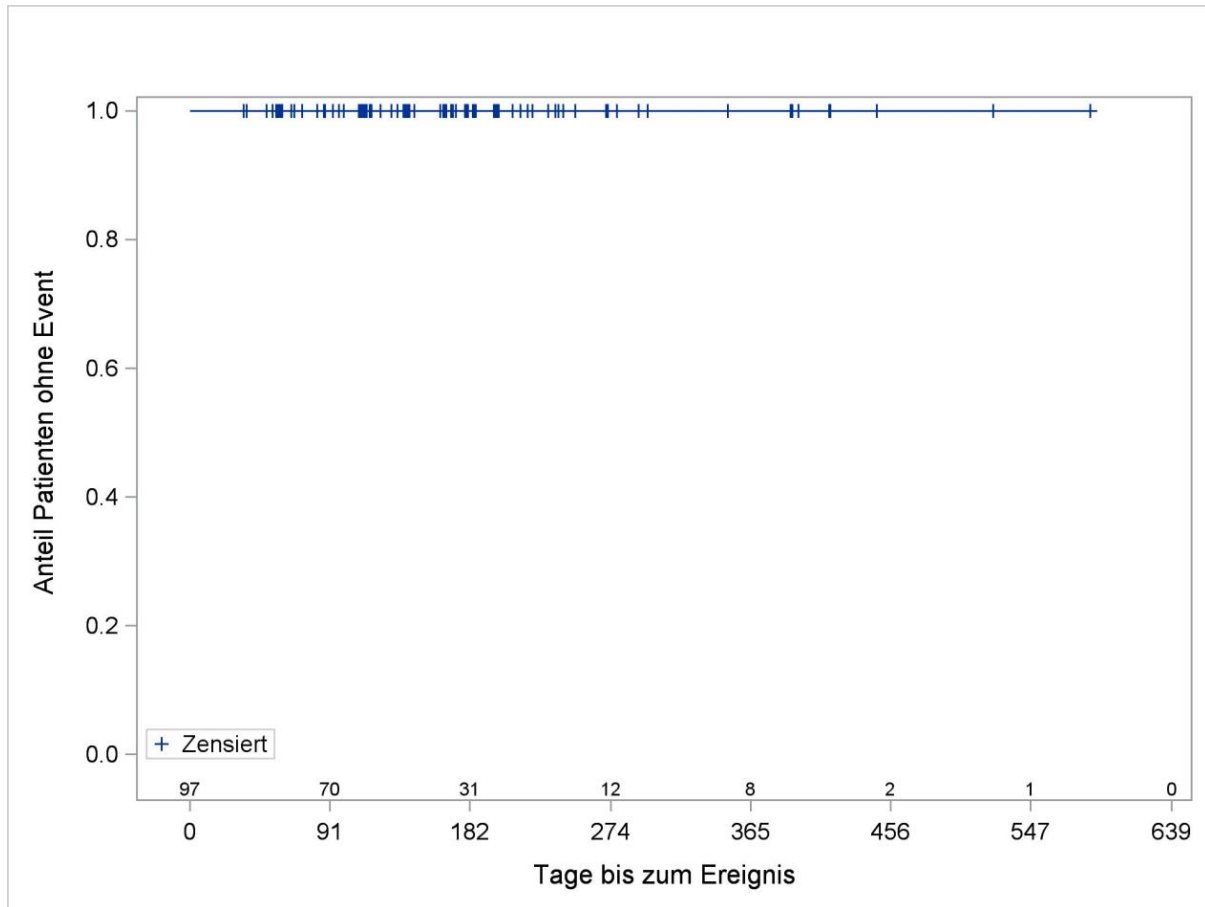


Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des schweren UESI Überdosis (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

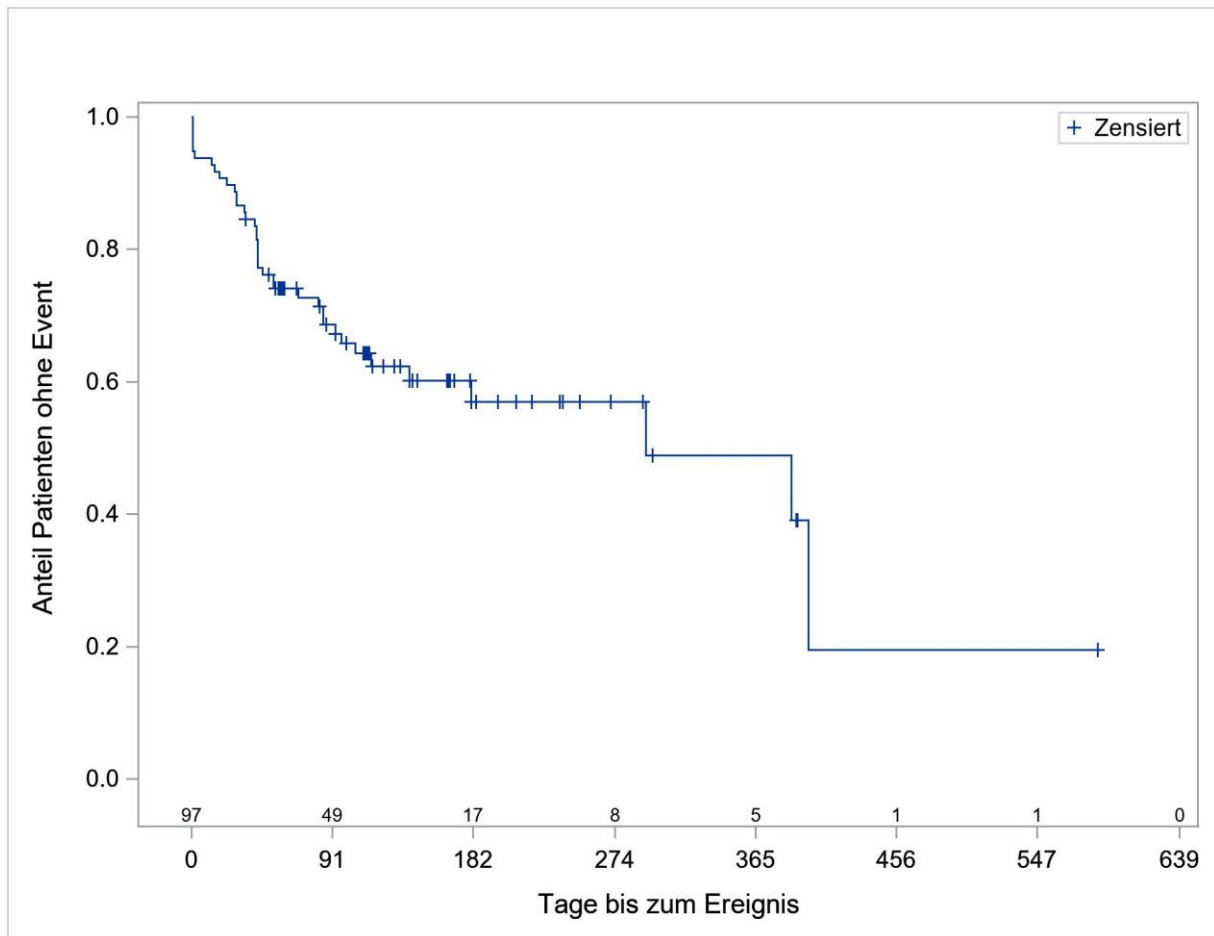
Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses nach MedDRA SOC

Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

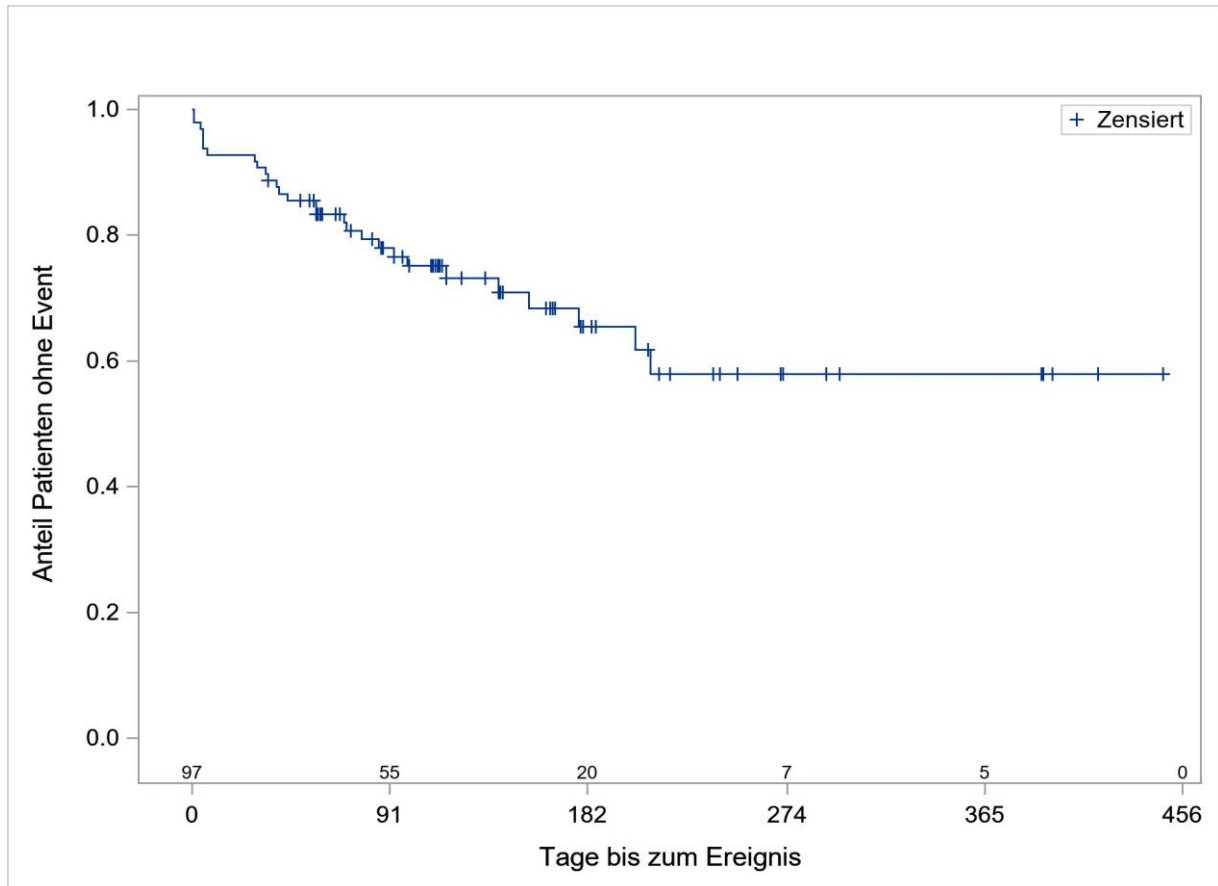


Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

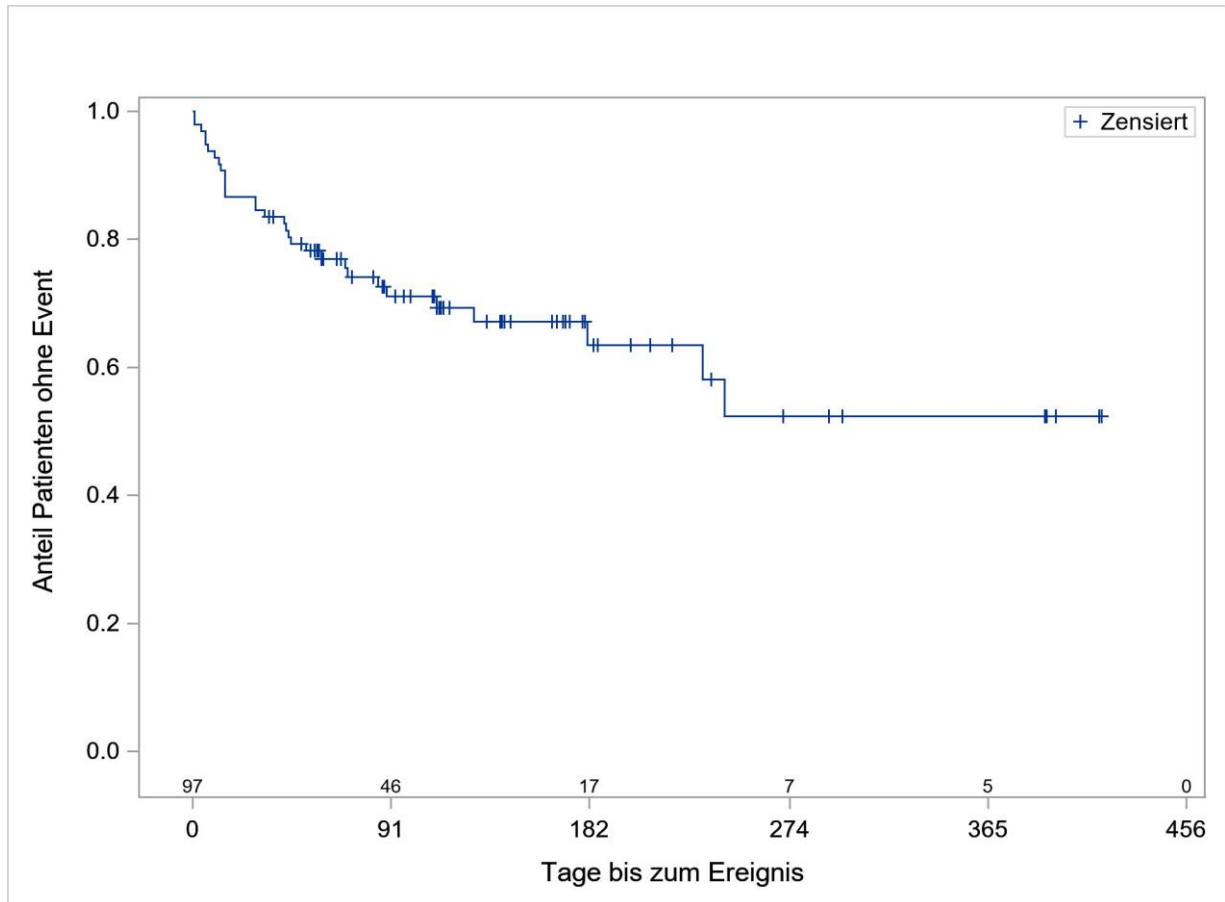


Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

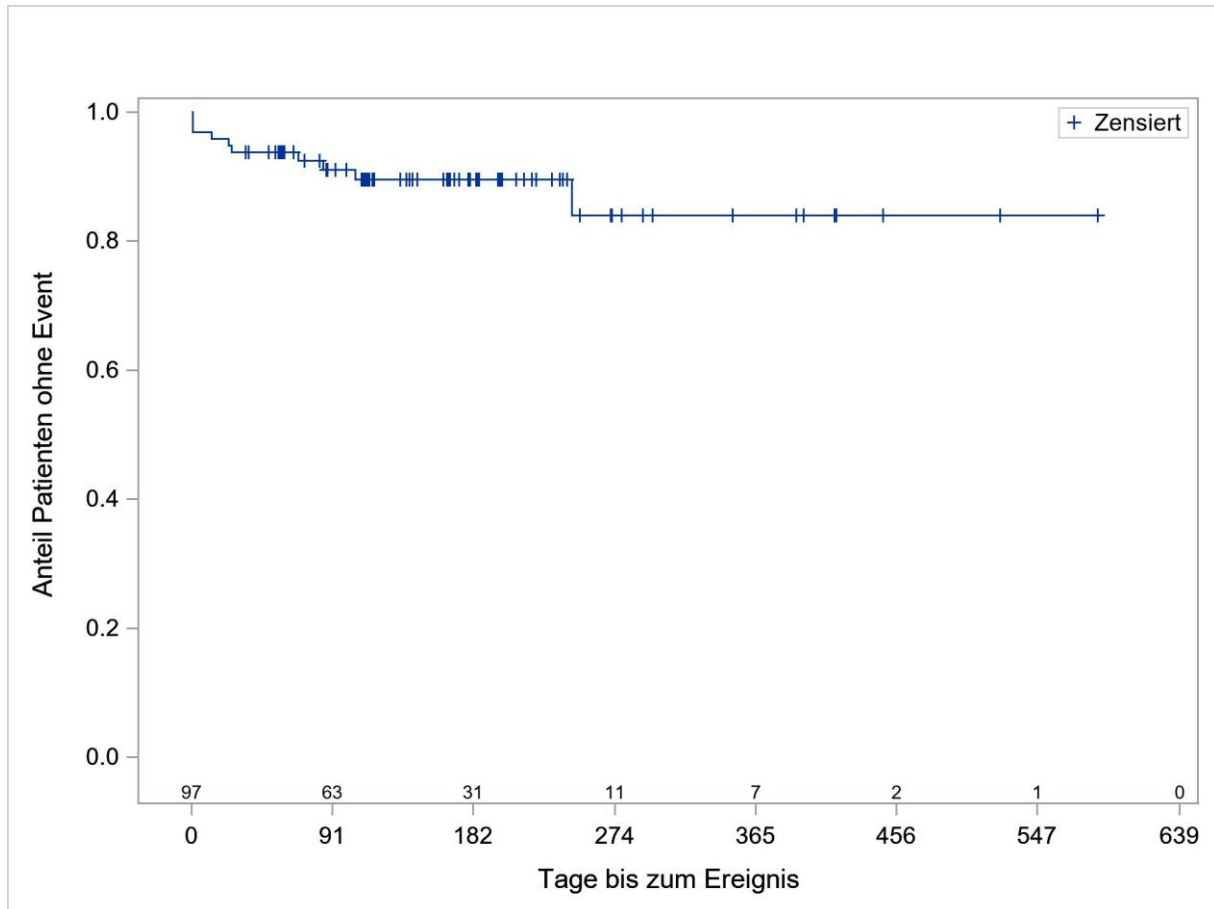


Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

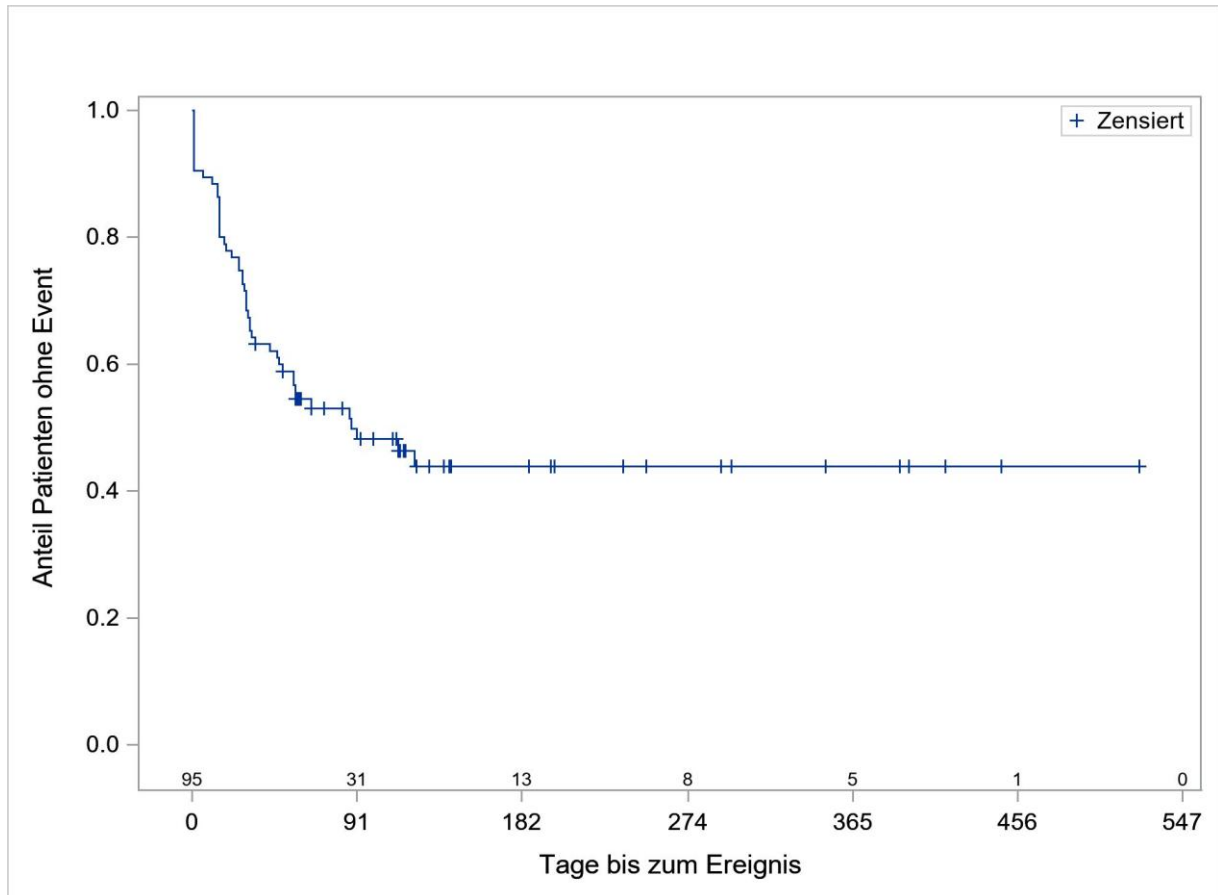


Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

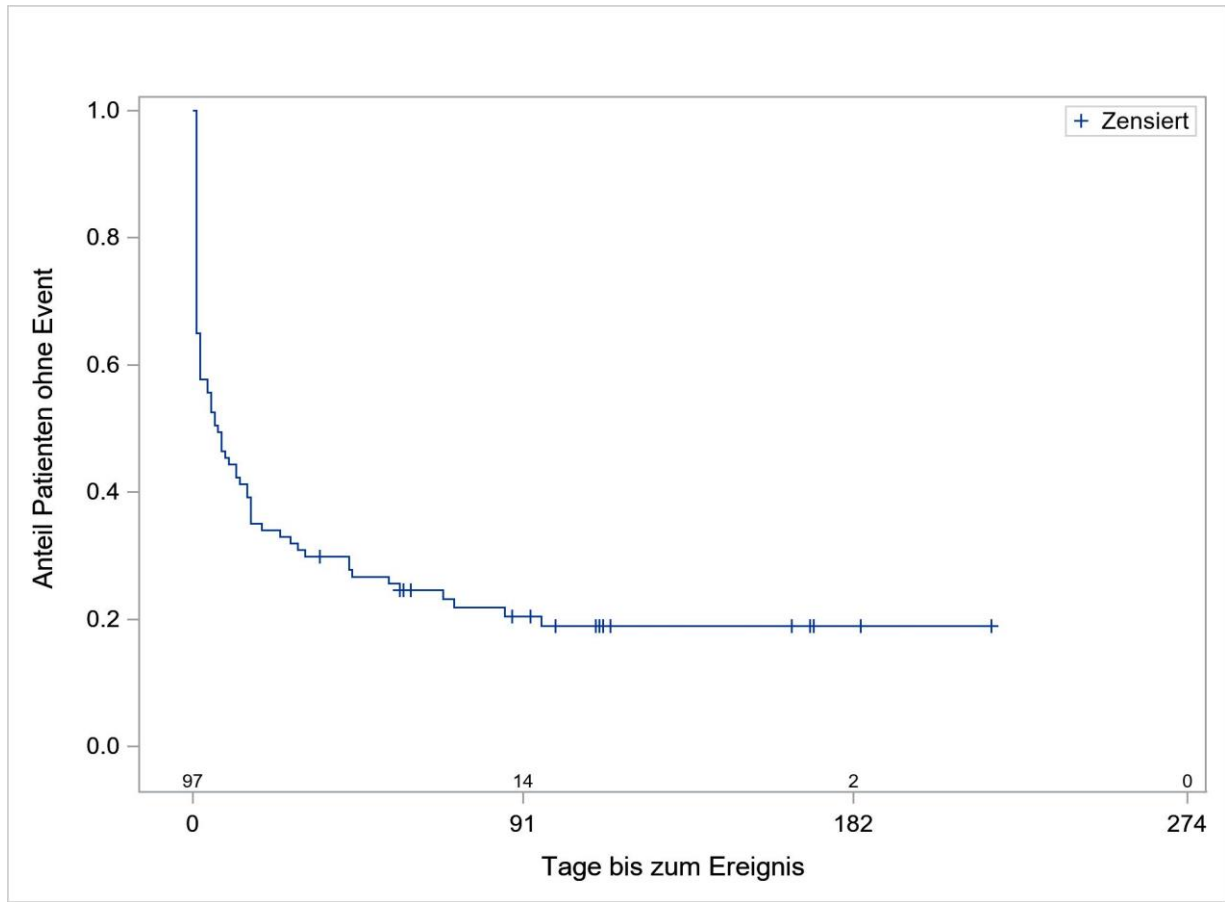


Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

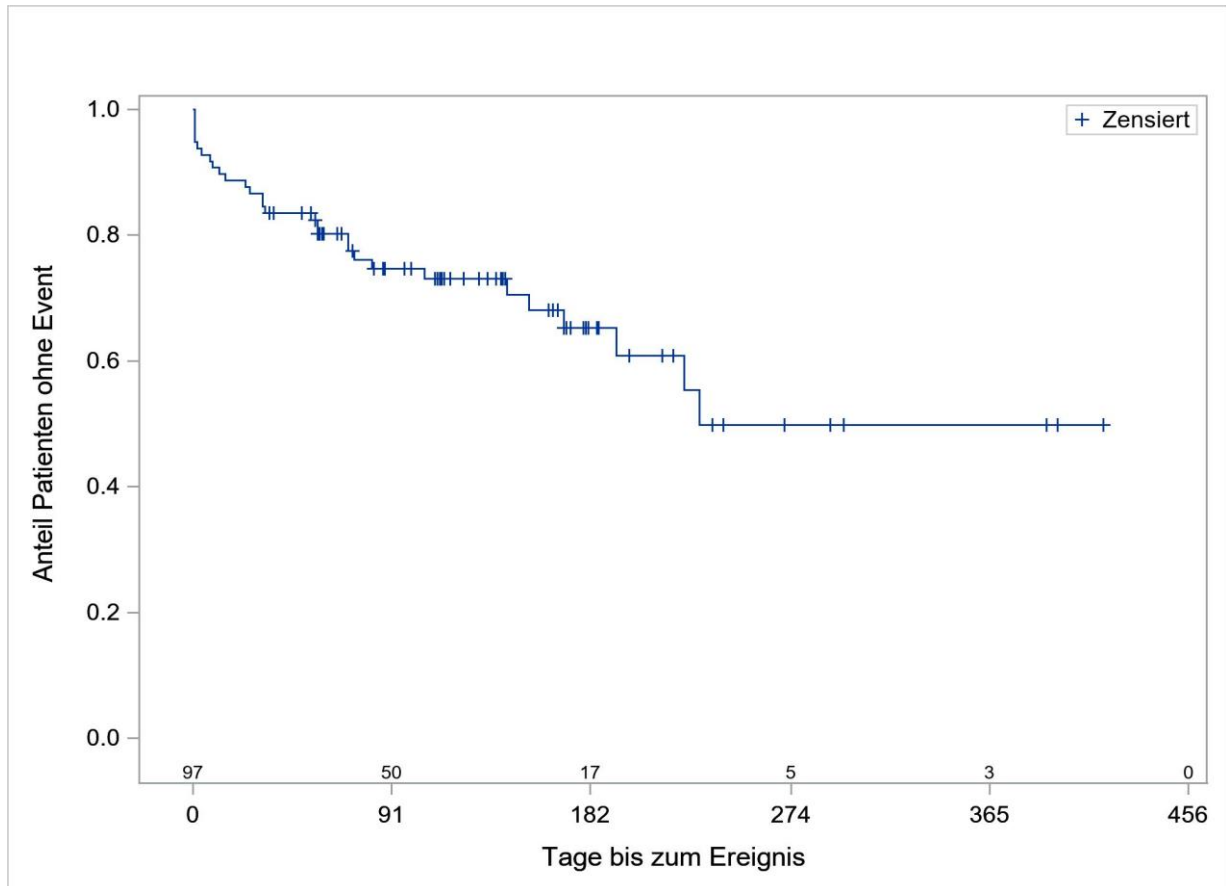


Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Erkrankungen des Nervensystems, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

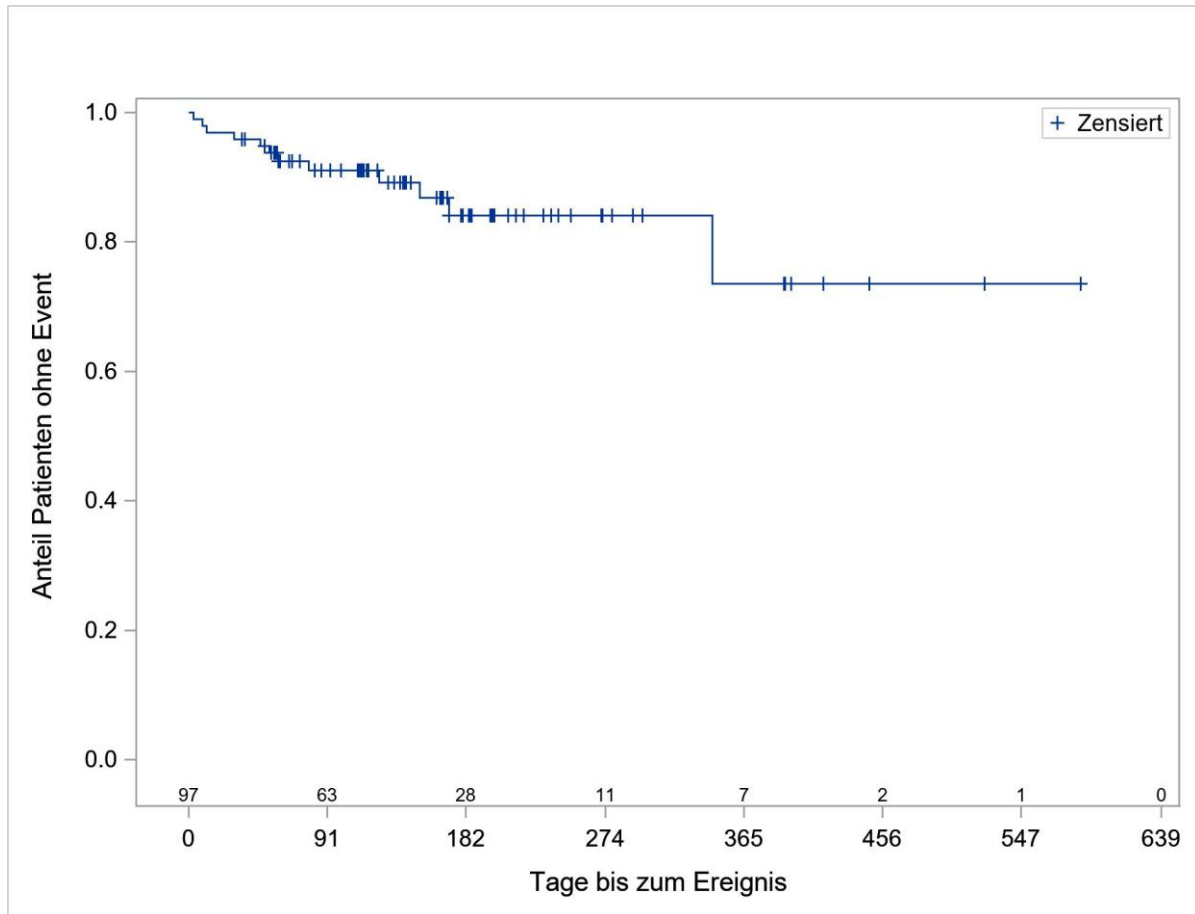


Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Herzerkrankungen, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

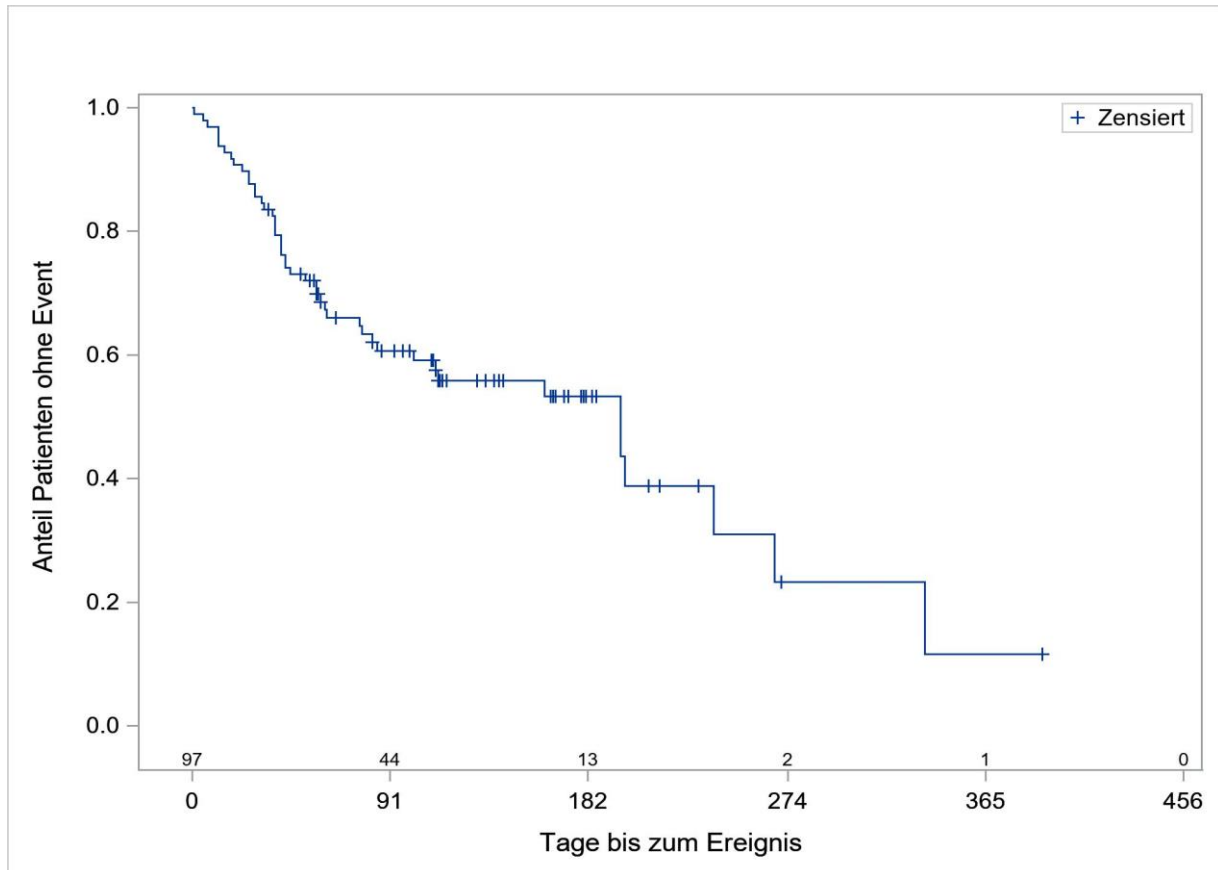


Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

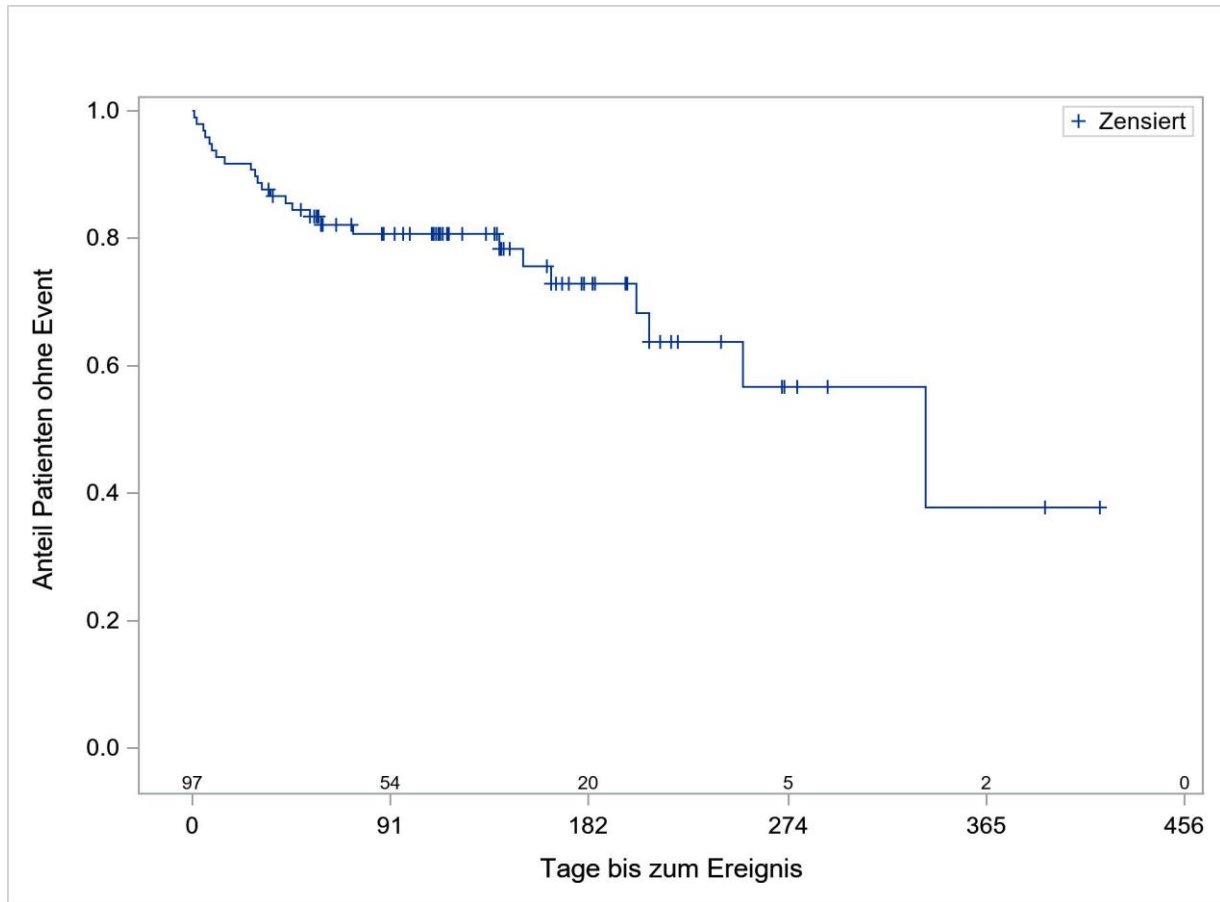


Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

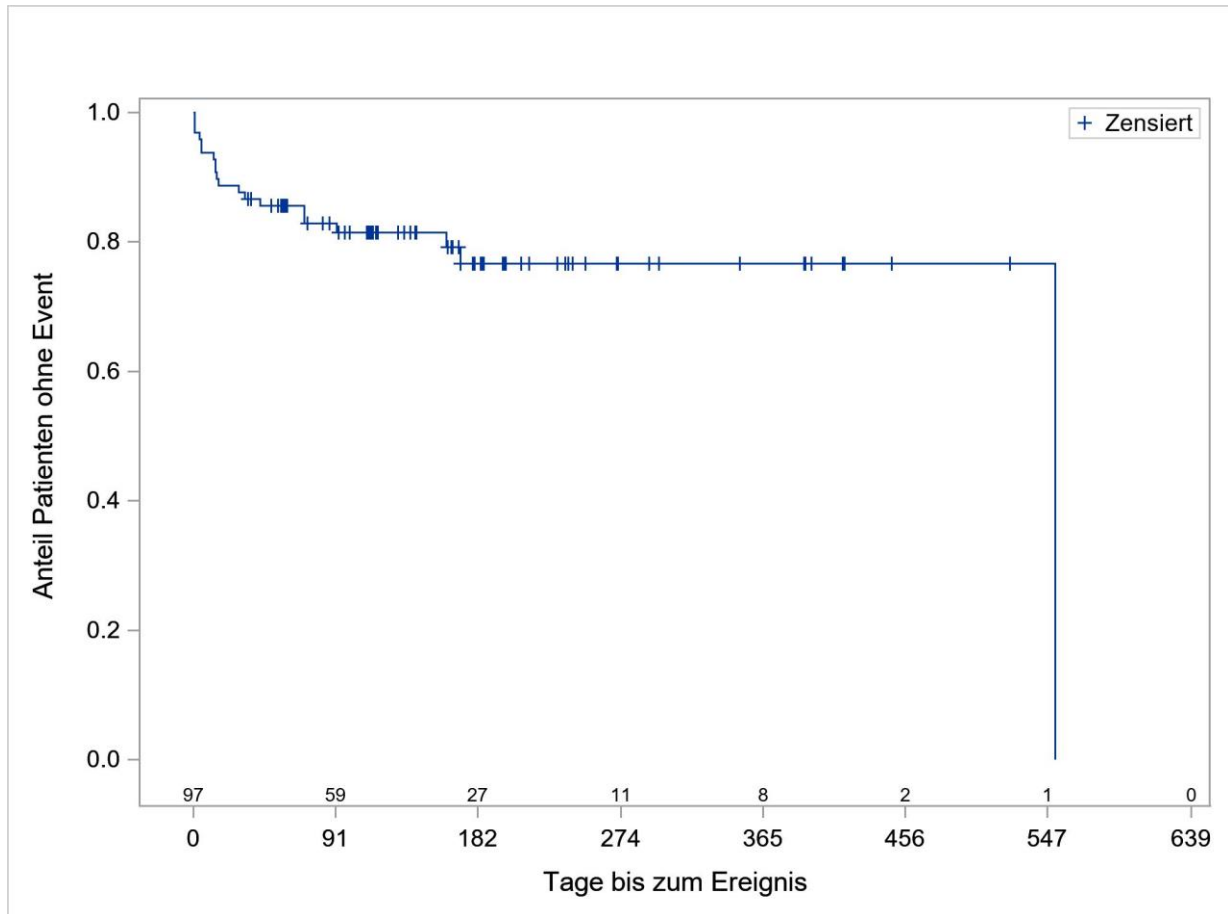


Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

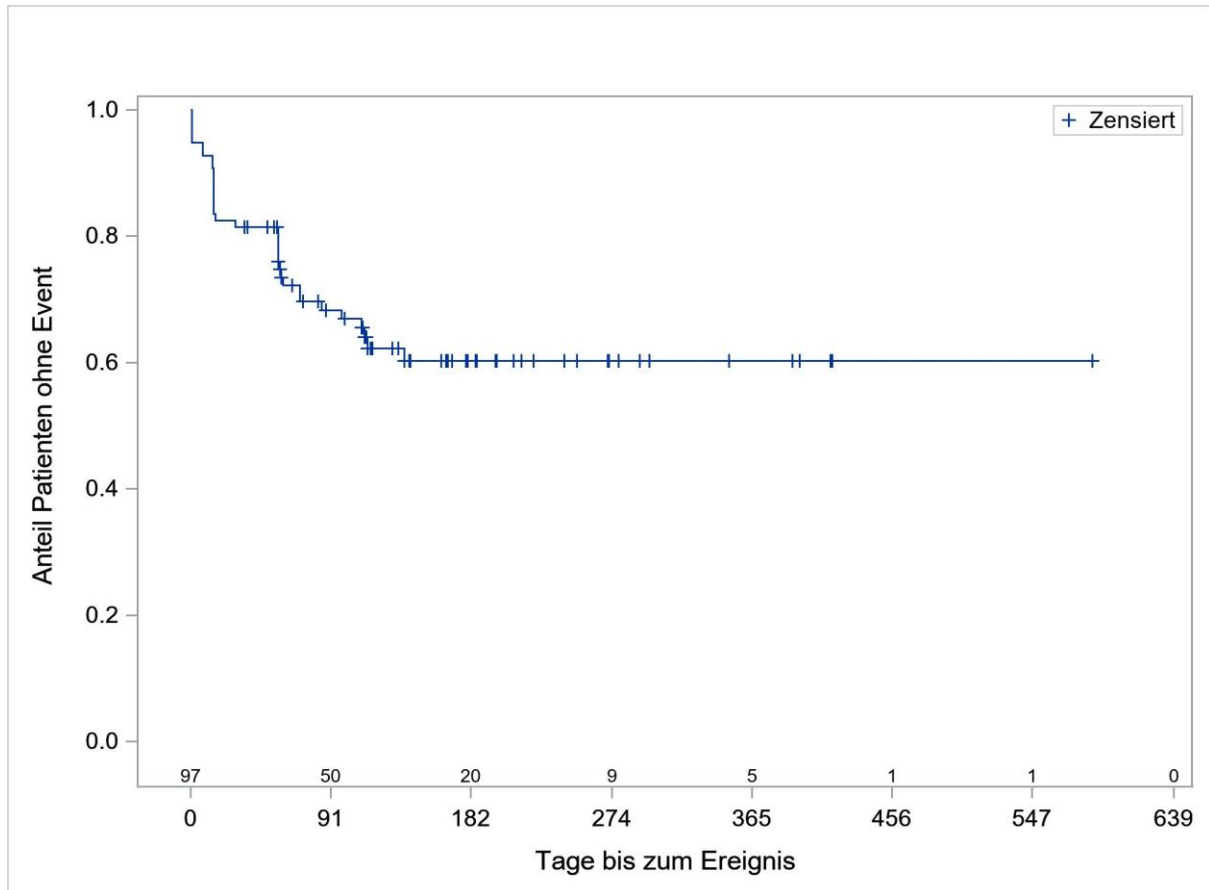


Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Untersuchungen, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

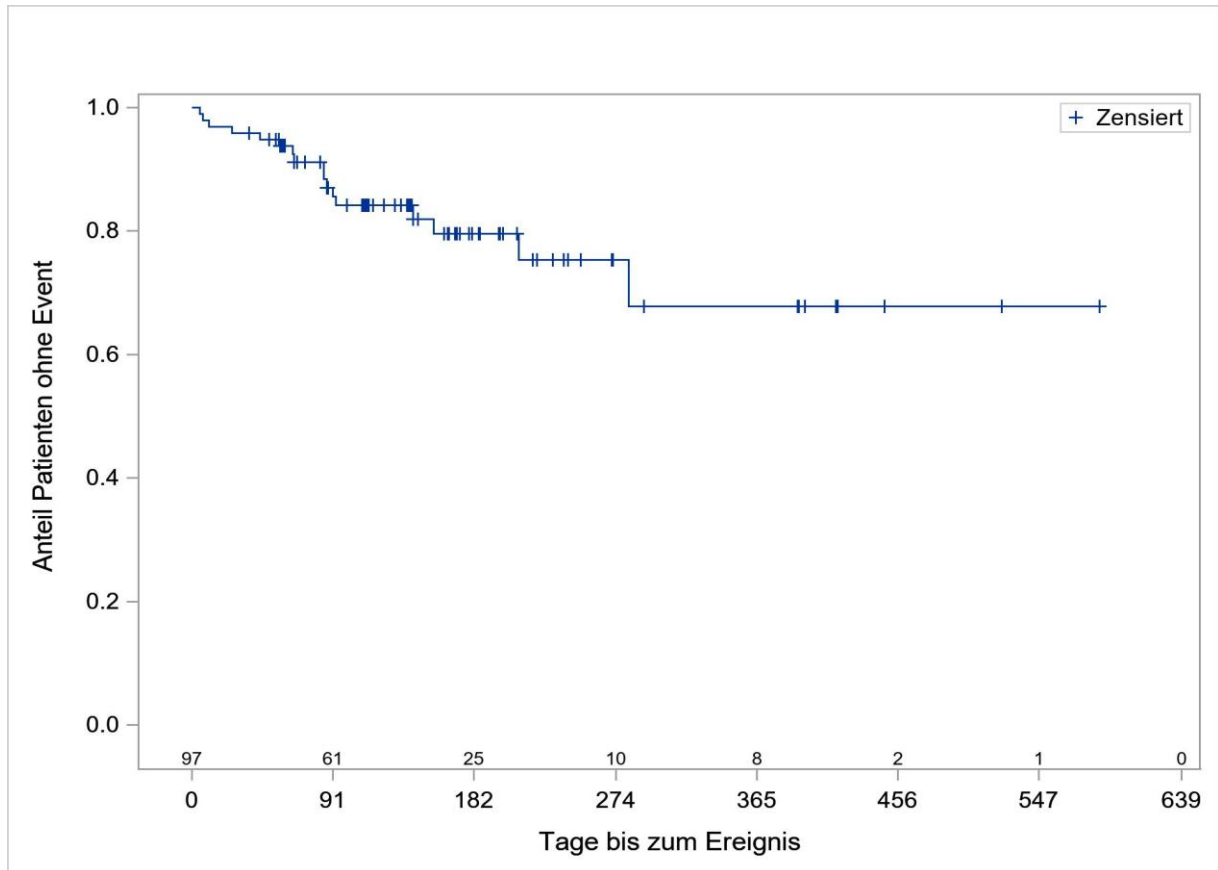


Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

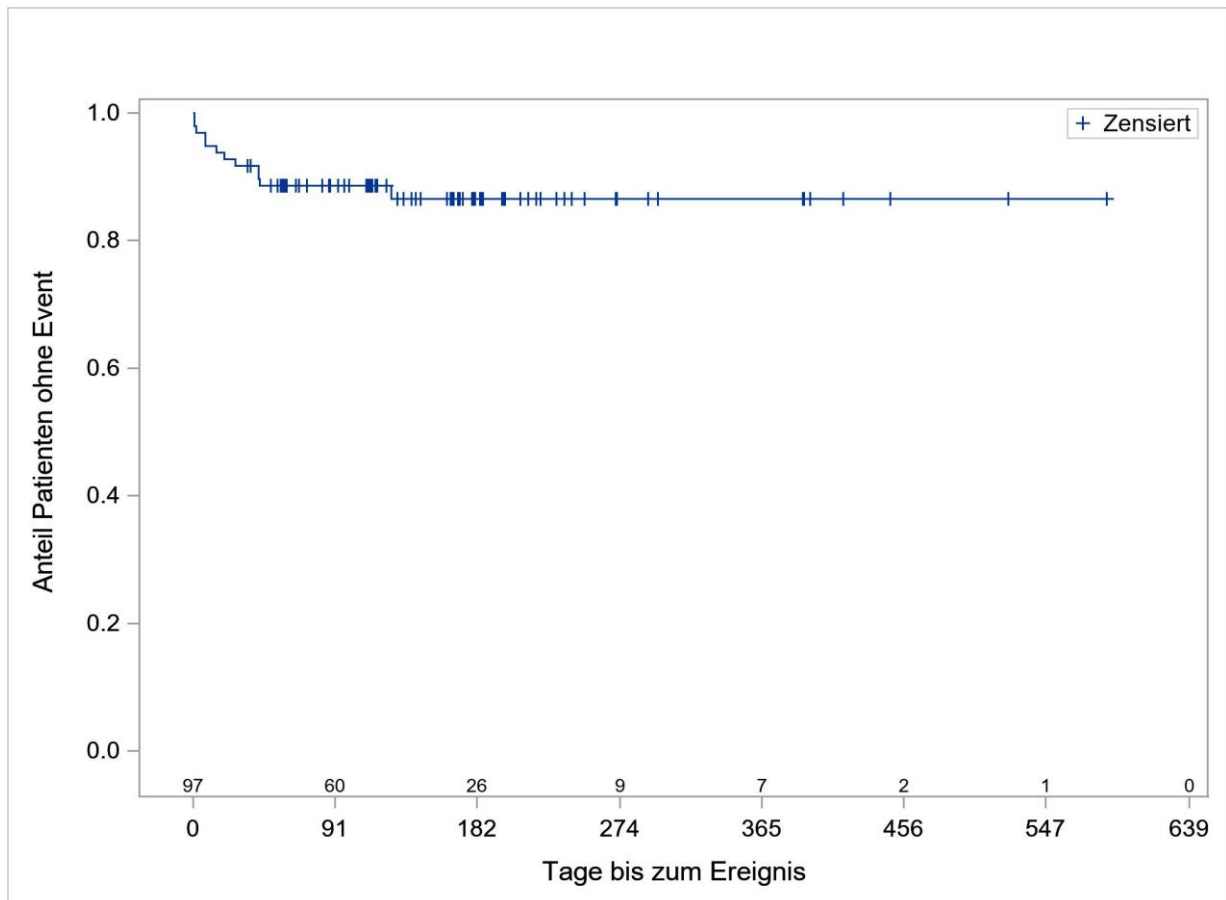
Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses nach MedDRA PT

Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Abdominalschmerz, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

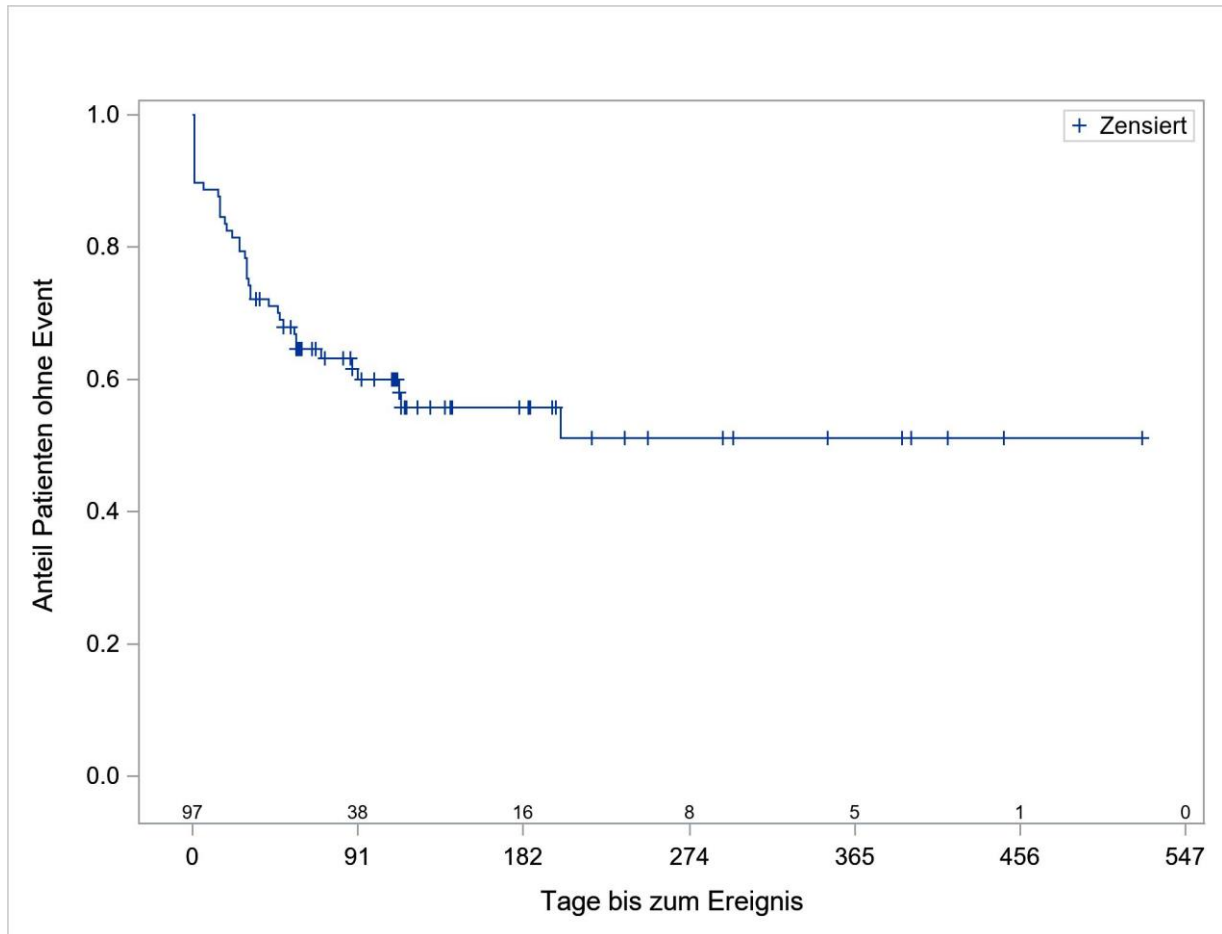


Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Anämie, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

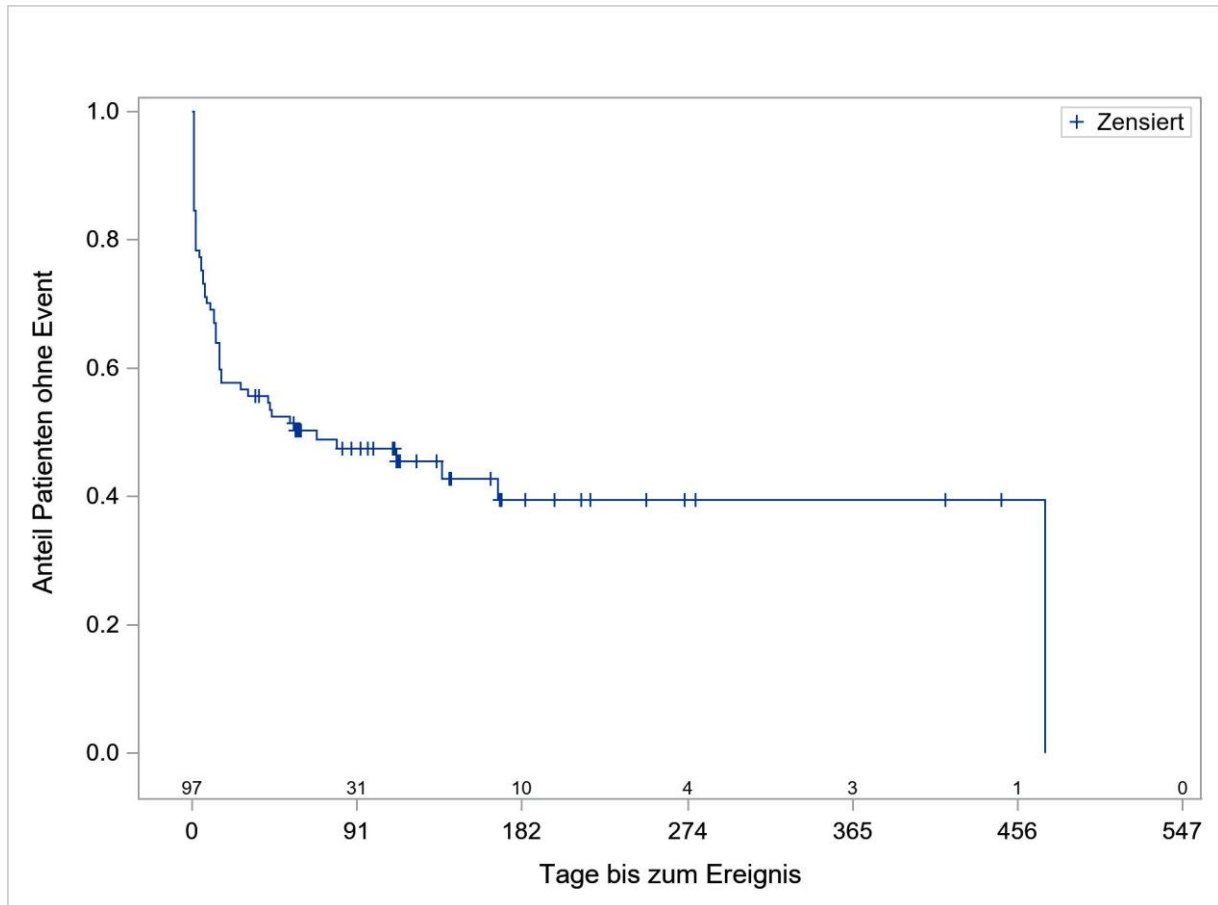


Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Diarrhoe, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

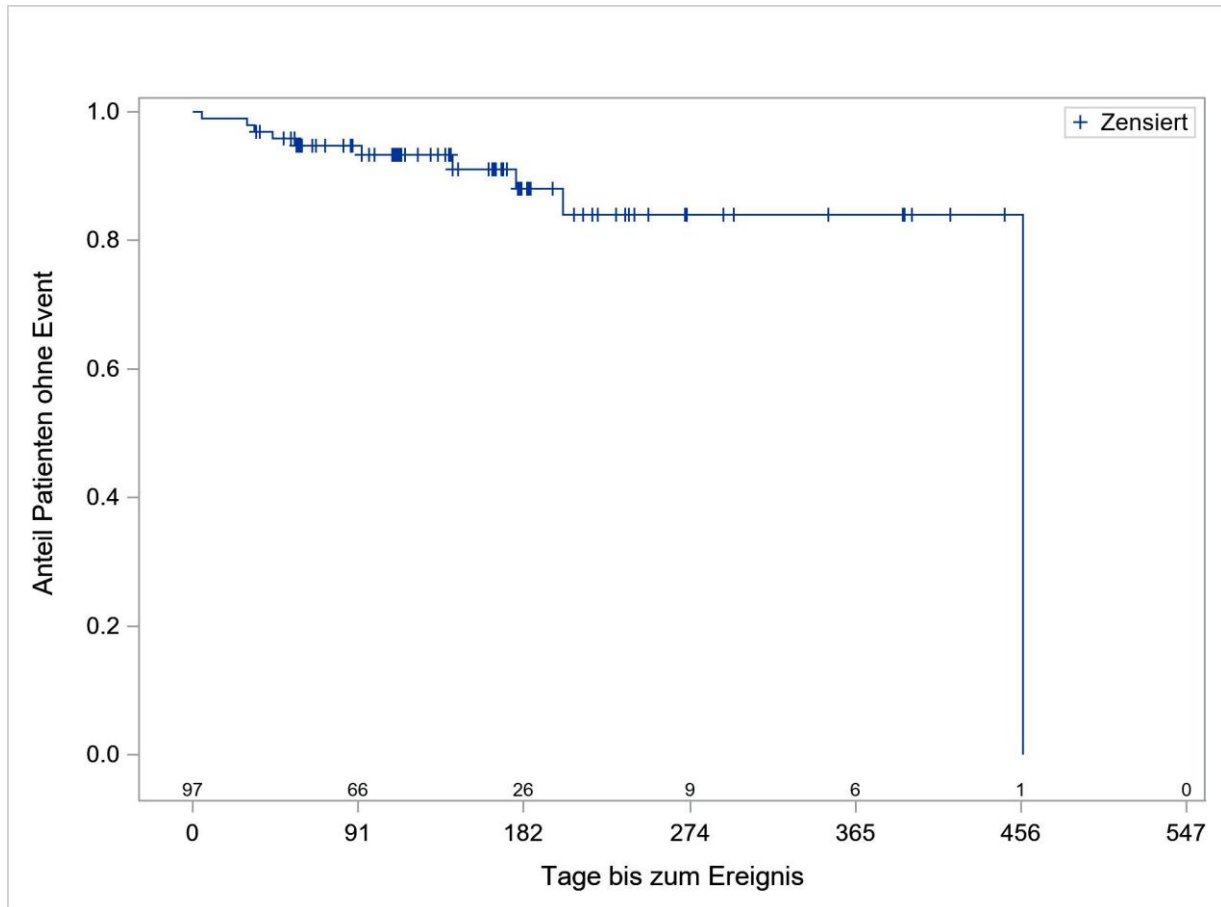


Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Dyspnoe, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

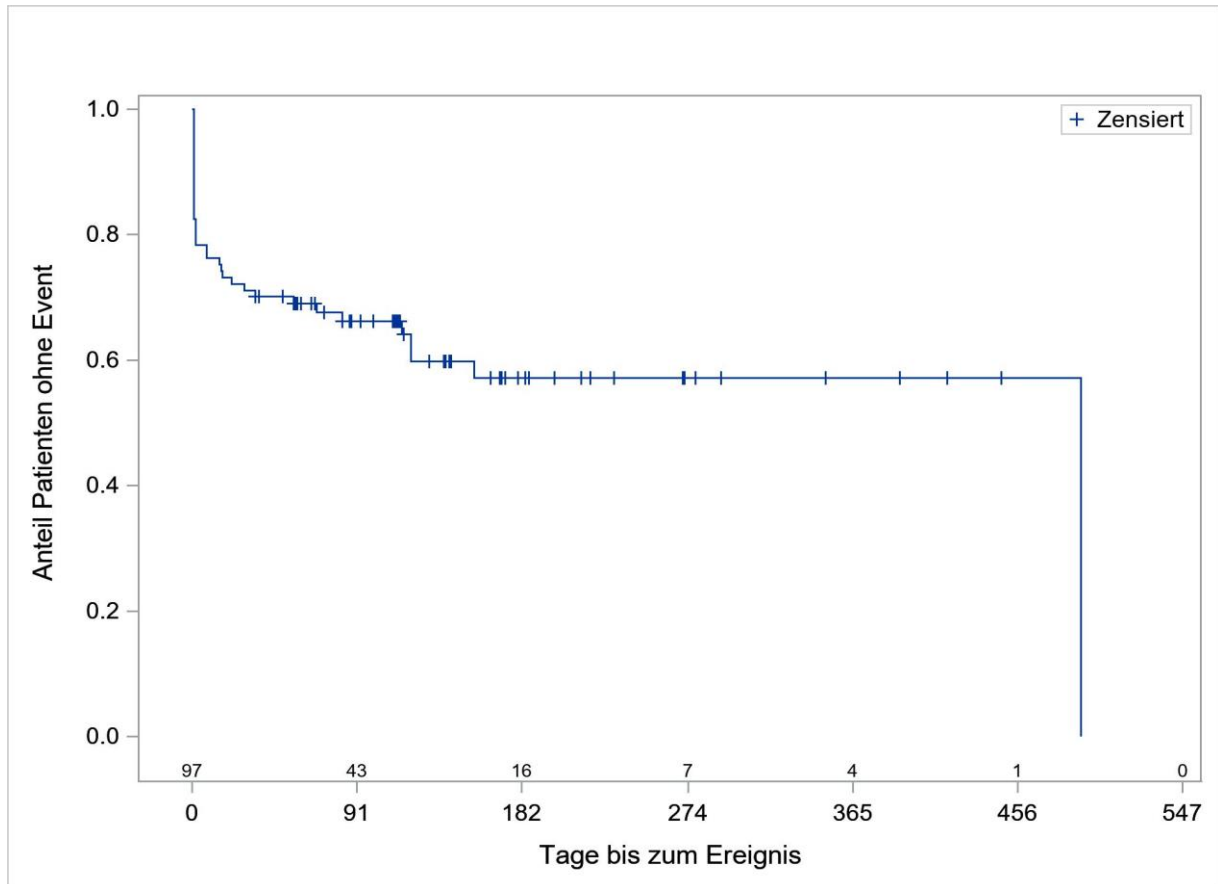


Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Erbrechen, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

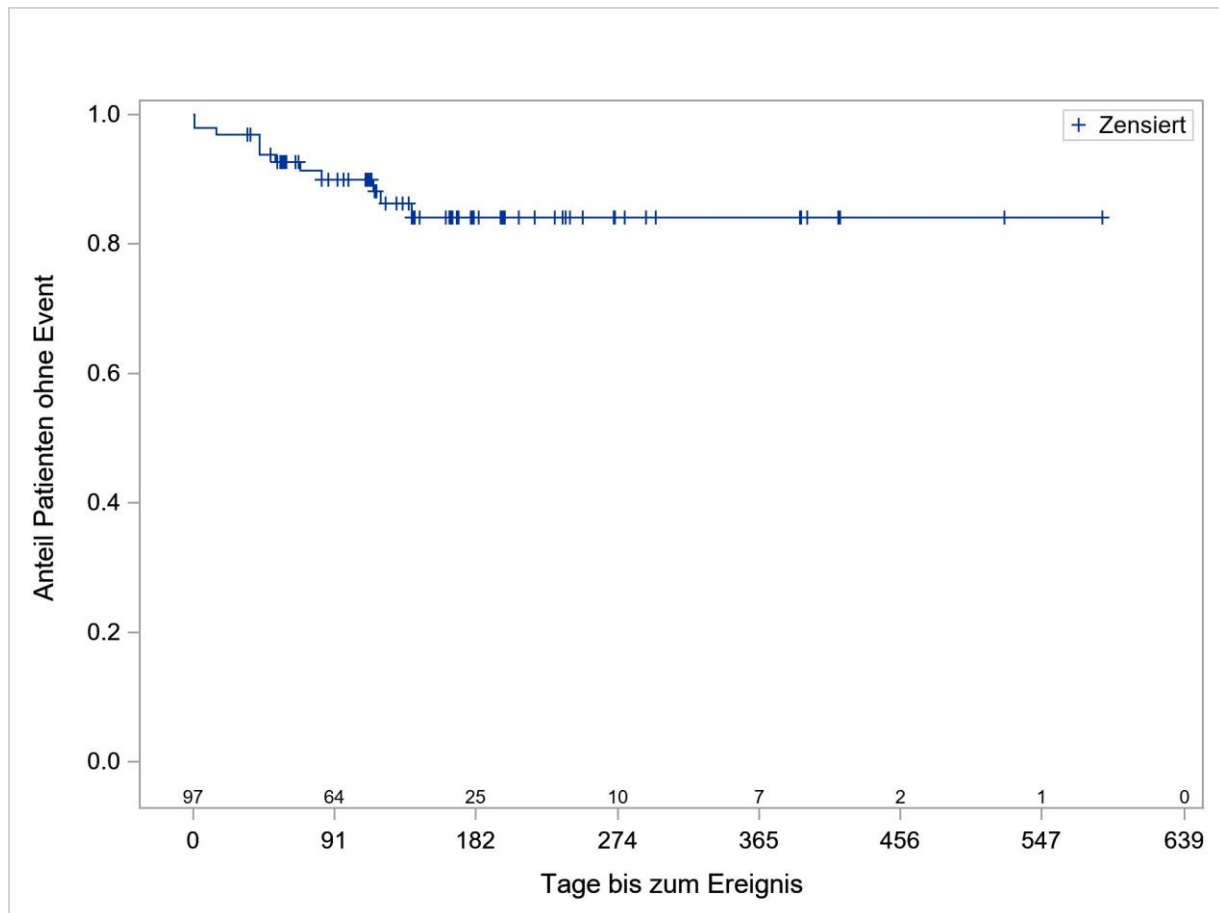


Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Ermüdung, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

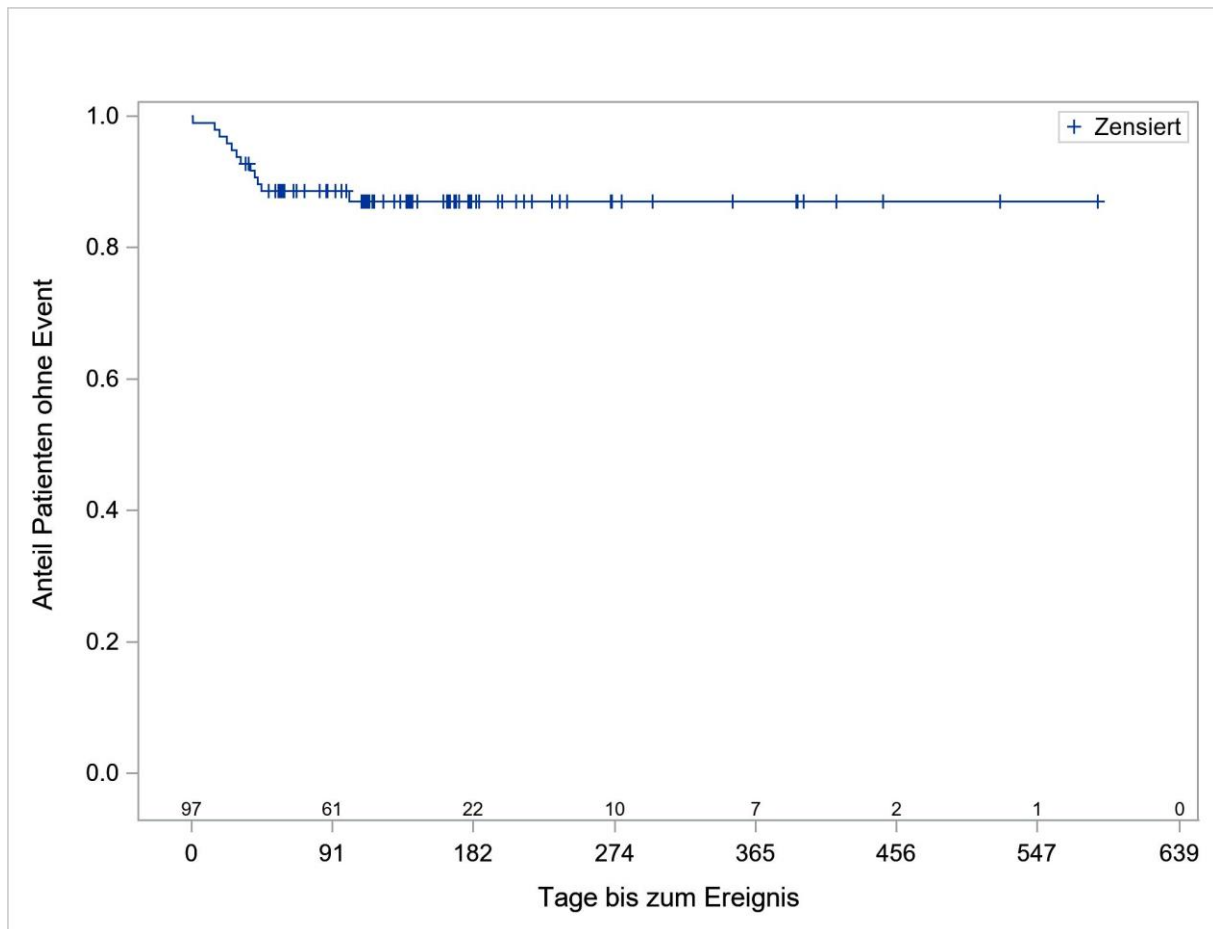


Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Harnwegsinfektion, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

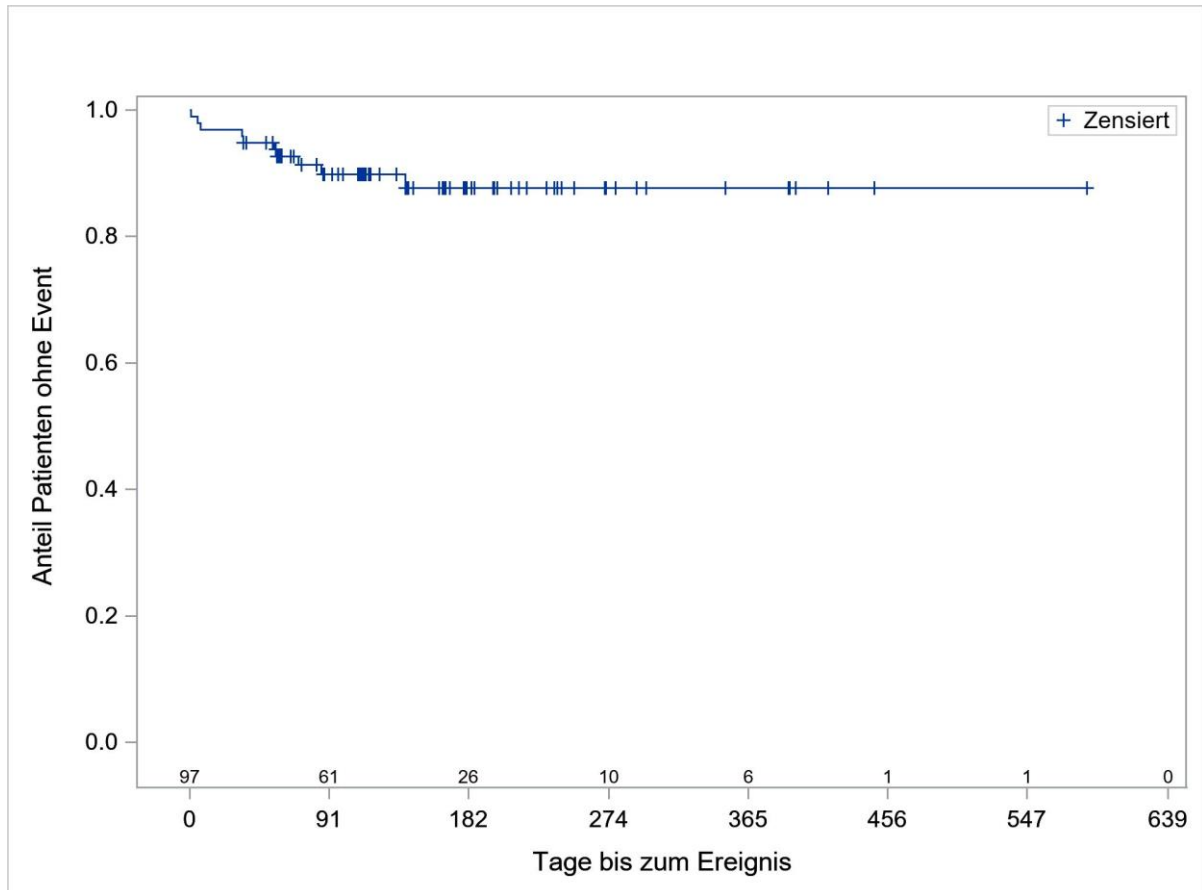


Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Husten, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

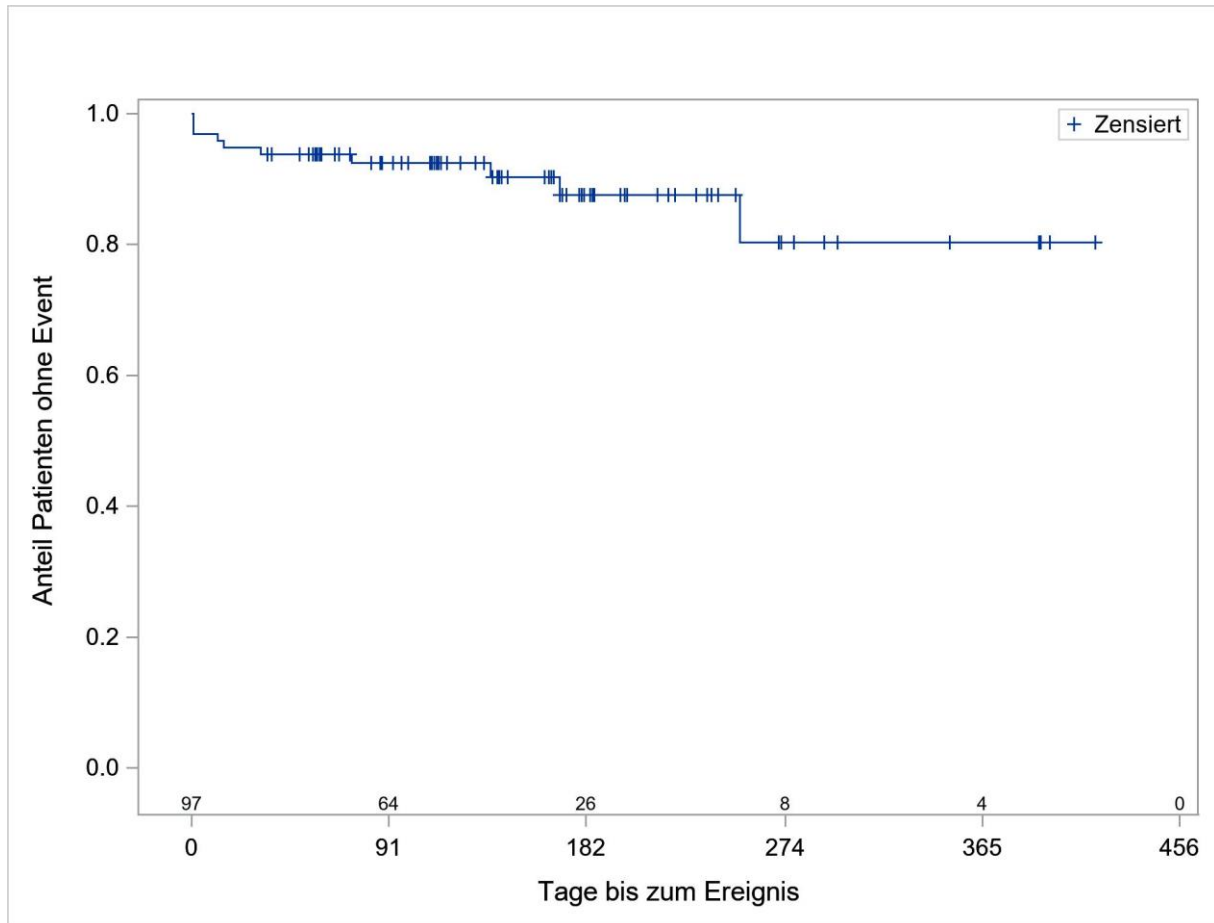


Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Kopfschmerz, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

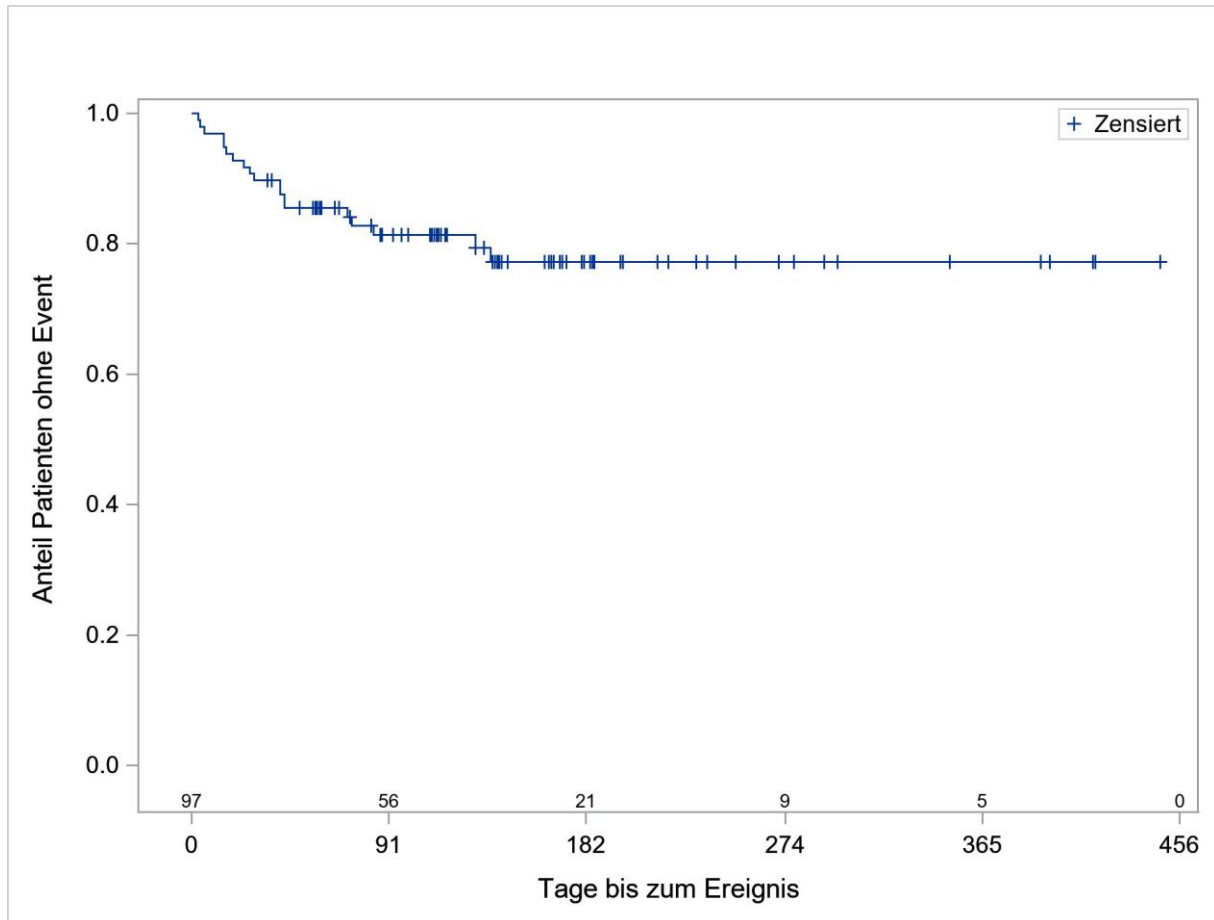


Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Obstipation, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

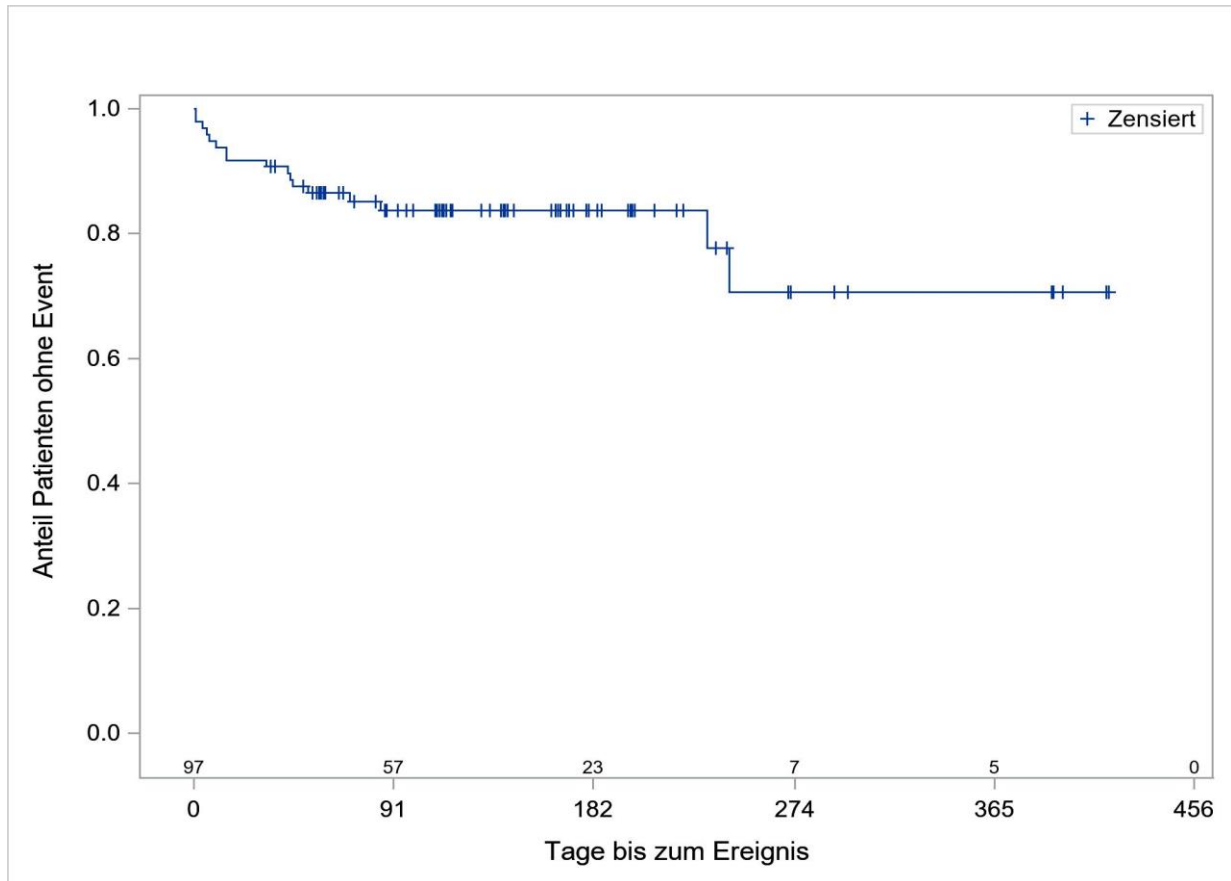


Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Pruritus, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

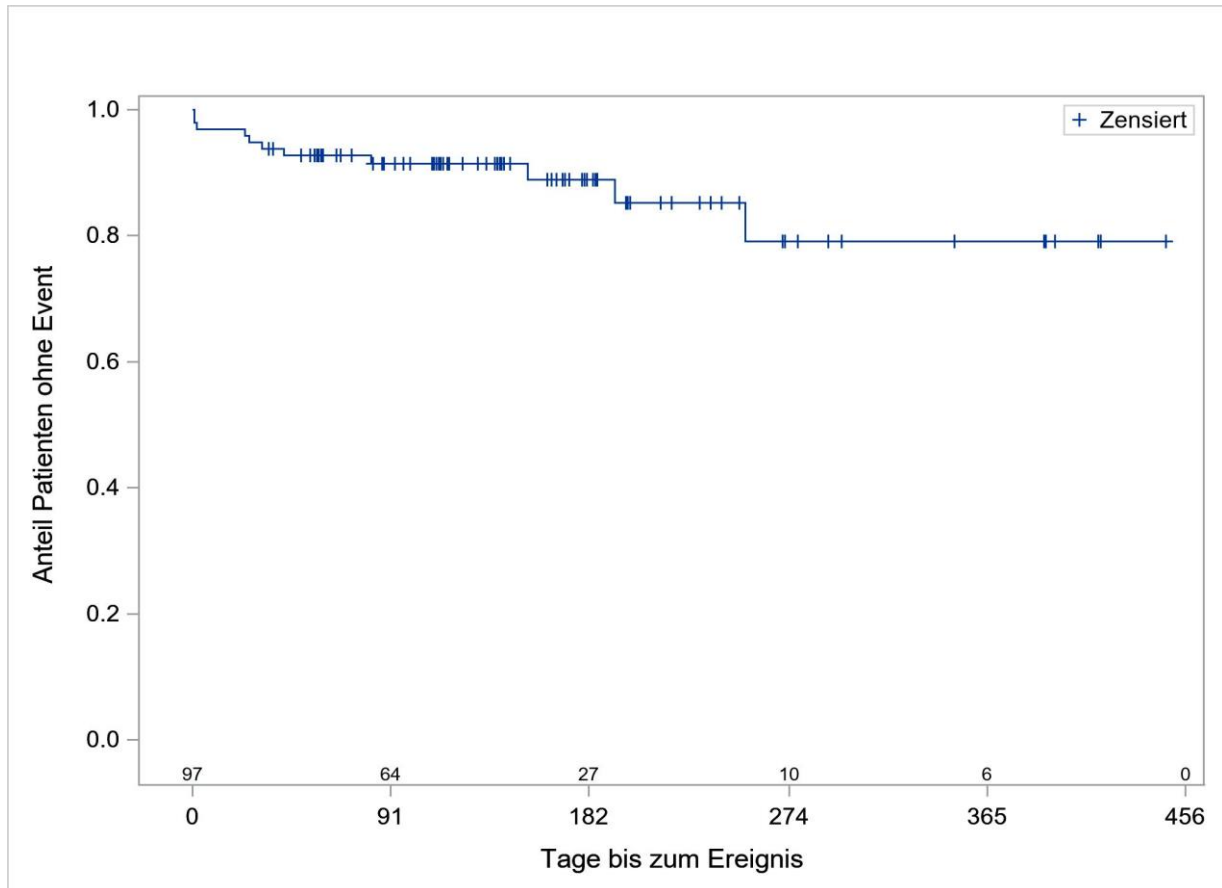


Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Schwindelgefühl, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

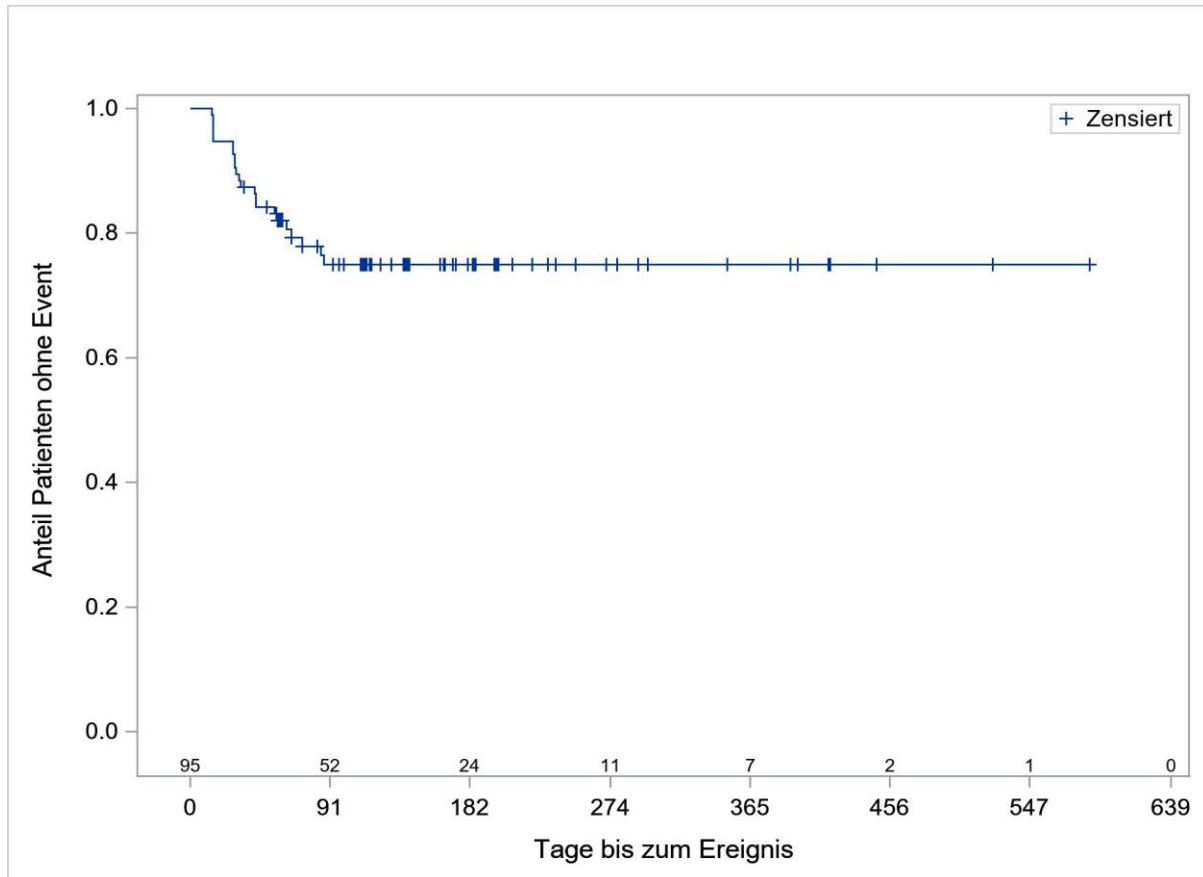


Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Thrombozytopenie, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

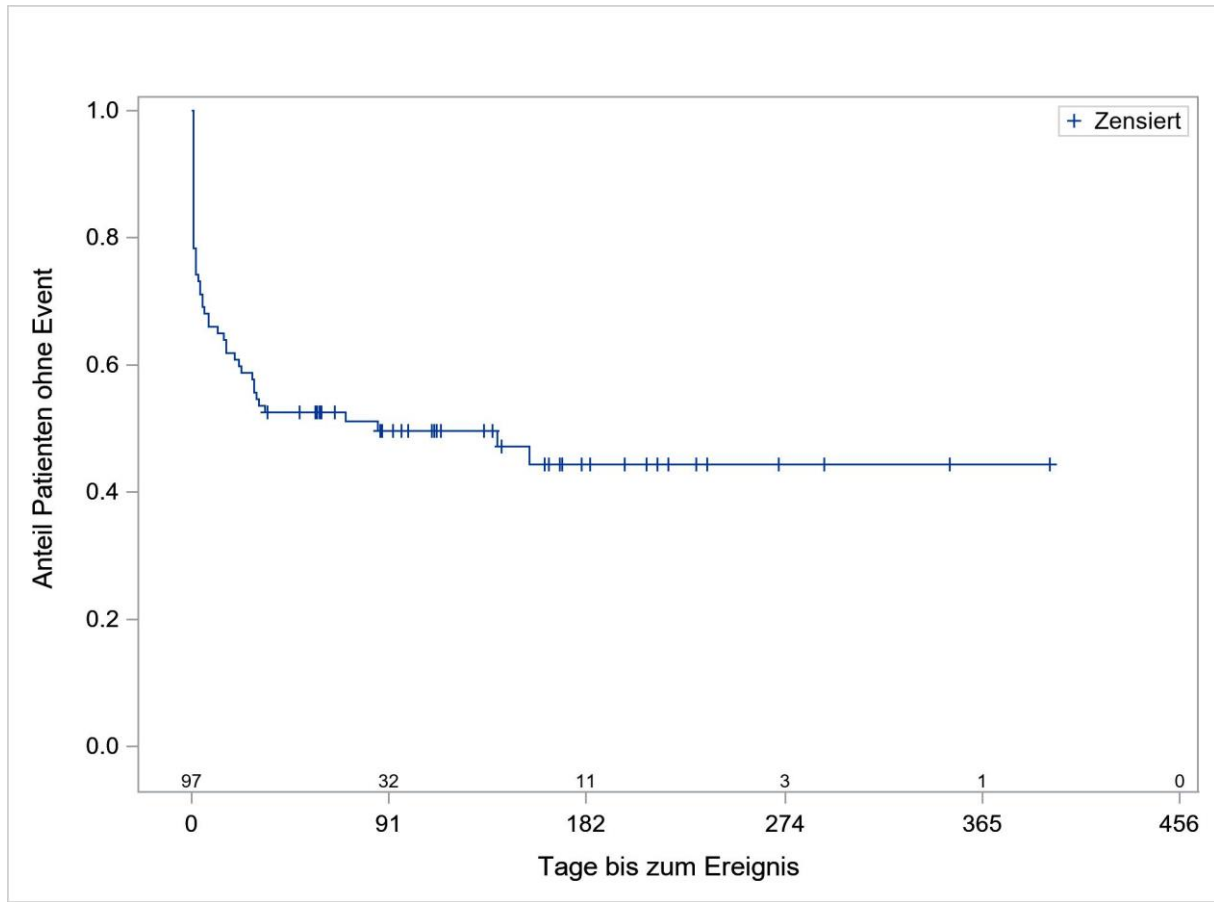


Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, PT Übelkeit, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

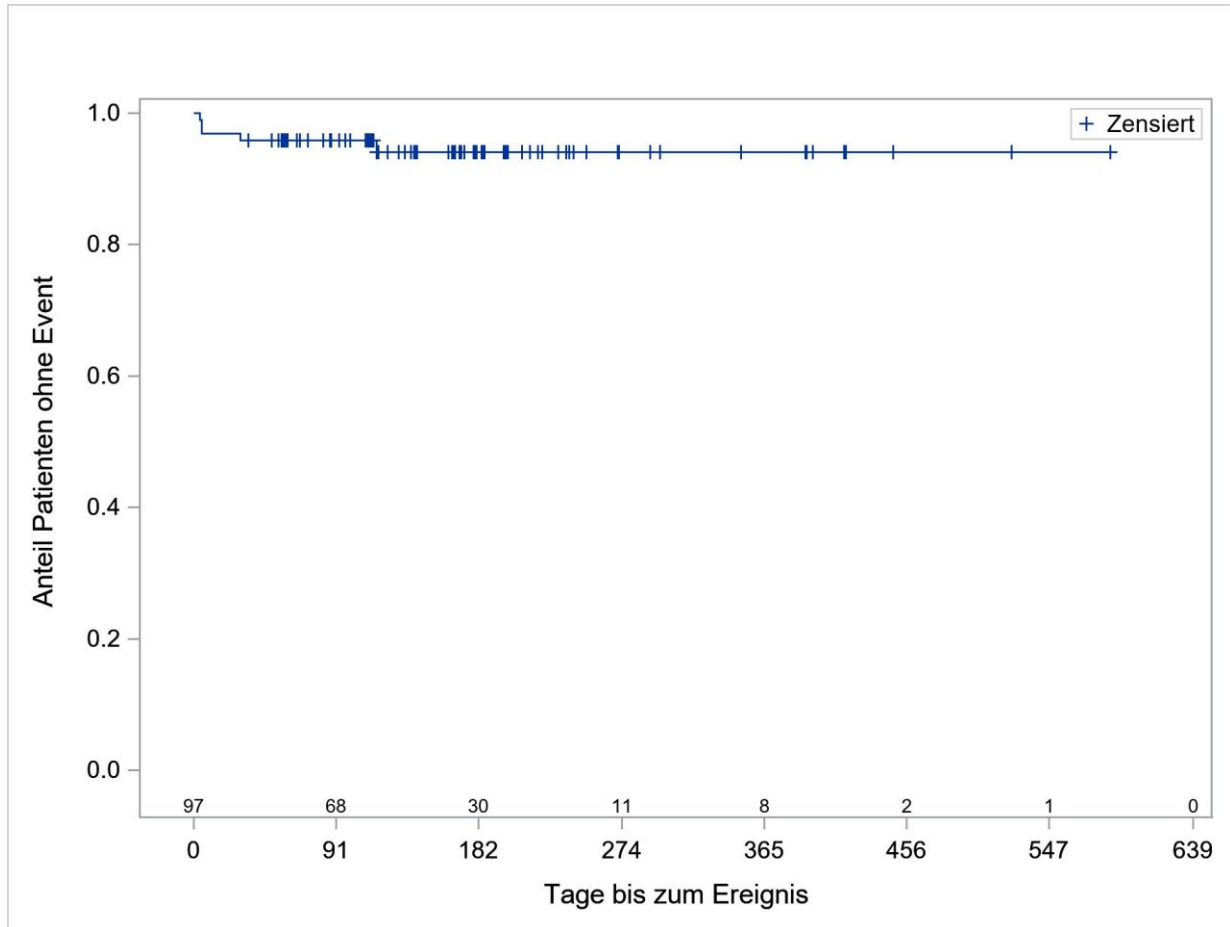
**Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE)
nach MedDRA SOC**

Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE, SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

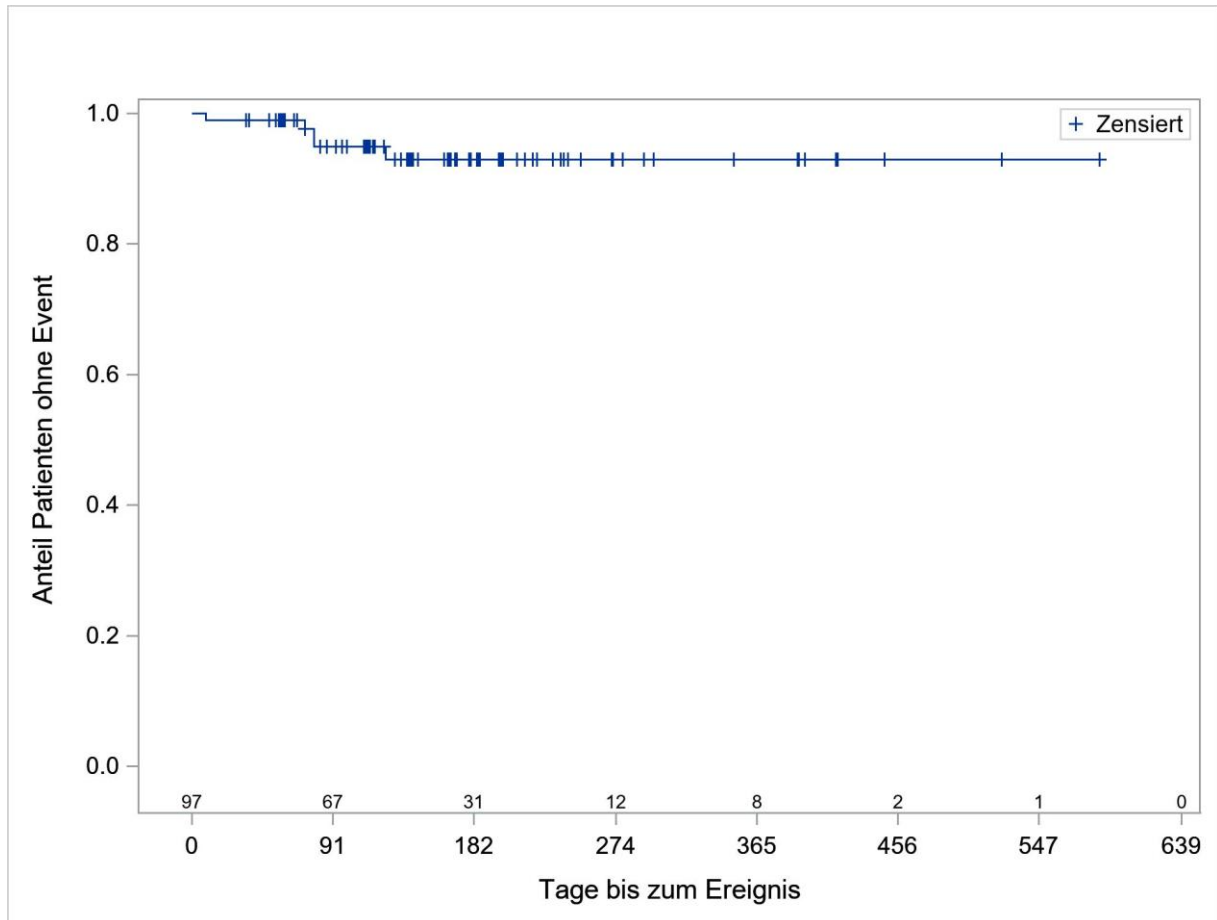


Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE, SOC Herzerkrankungen, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

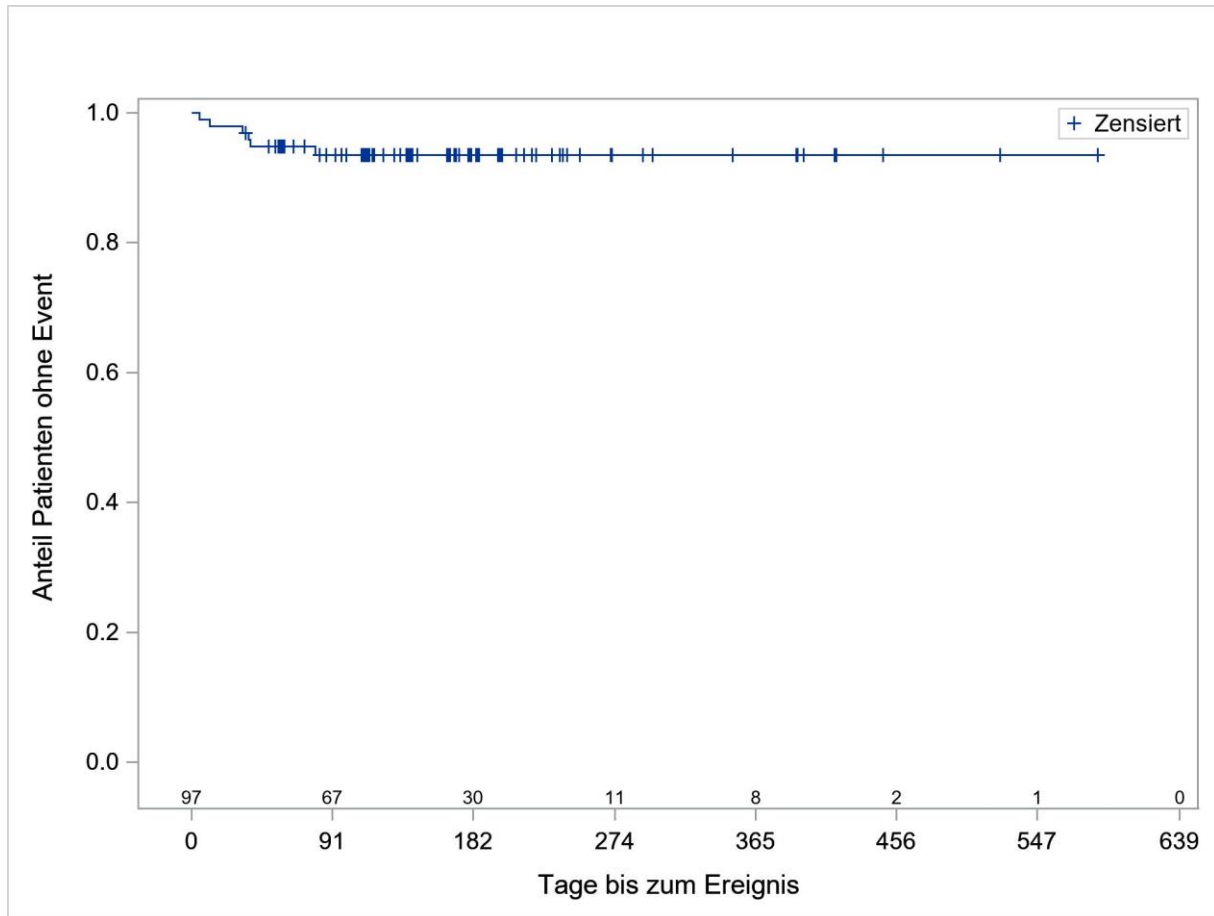


Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE, SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE) nach MedDRA PT

In der Studie JAKARTA2 gab es mit Fedratinib kein SUE, das bei mindestens 5 % der Patienten auftrat.

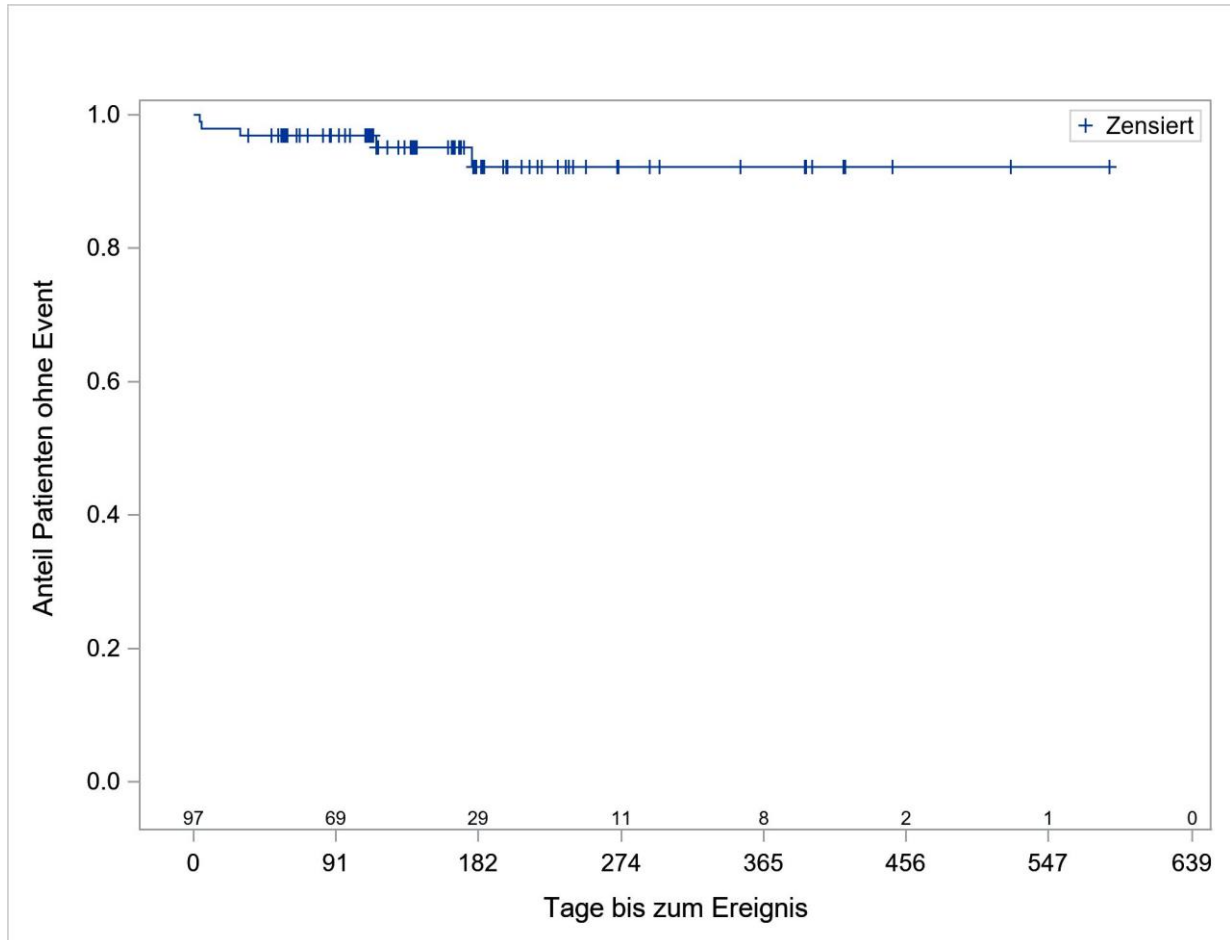
Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) nach MedDRA SOC

Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

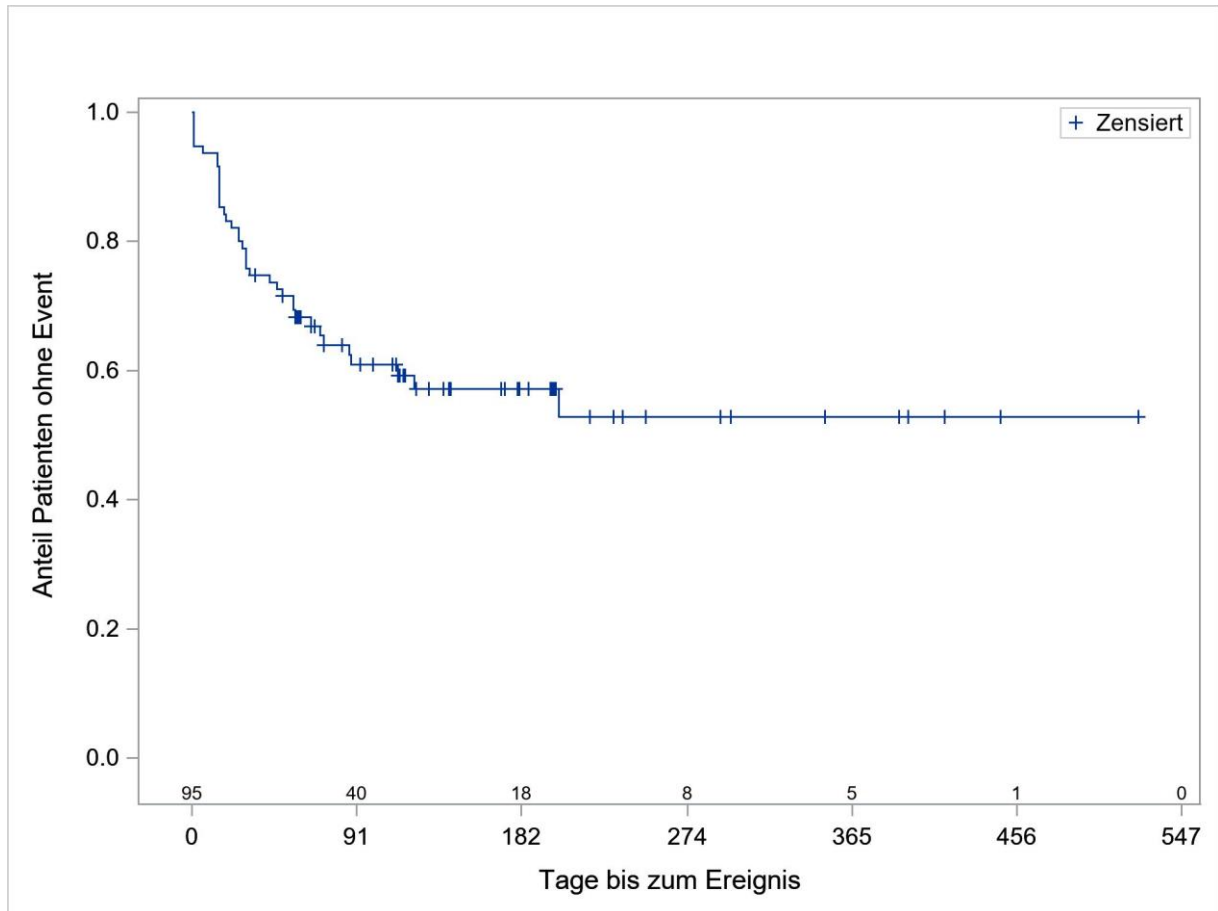


Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

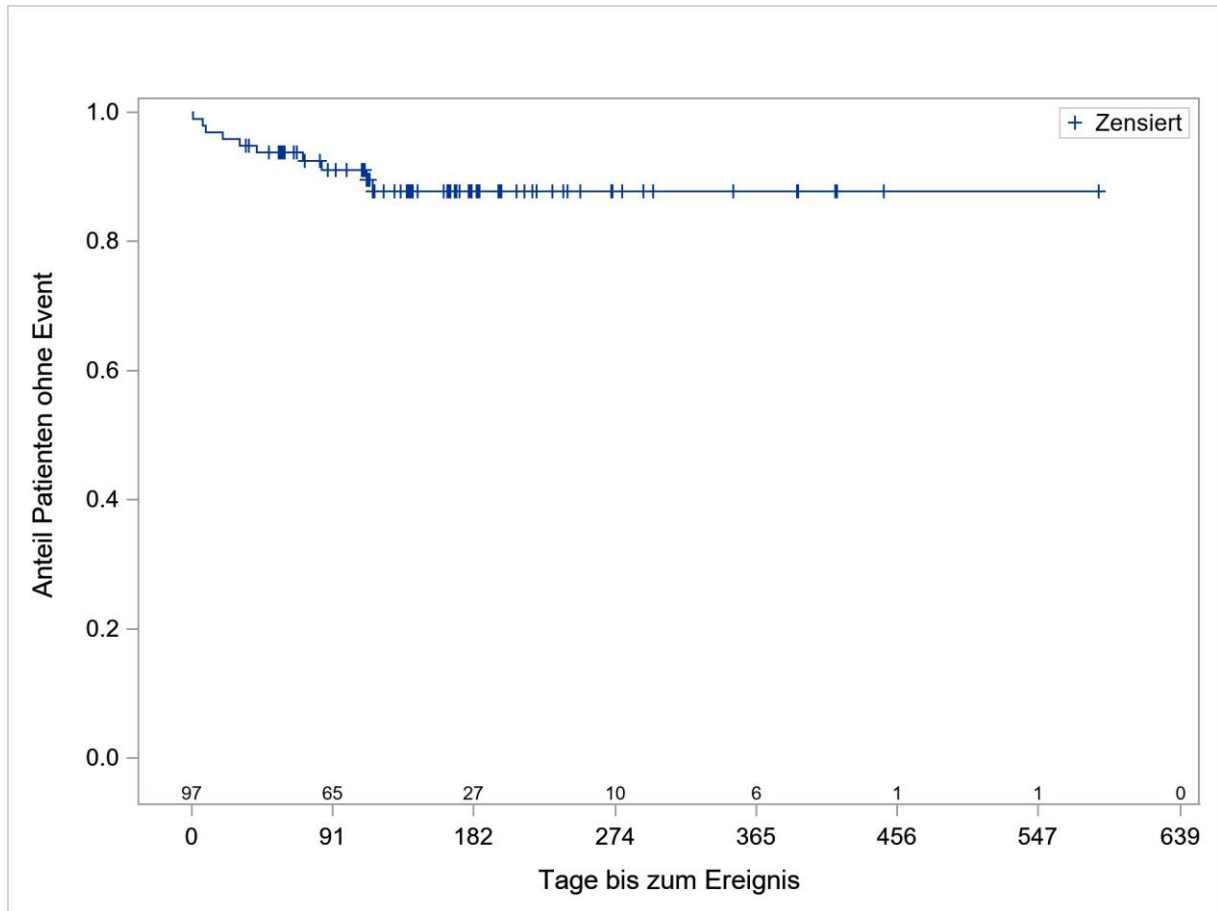


Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

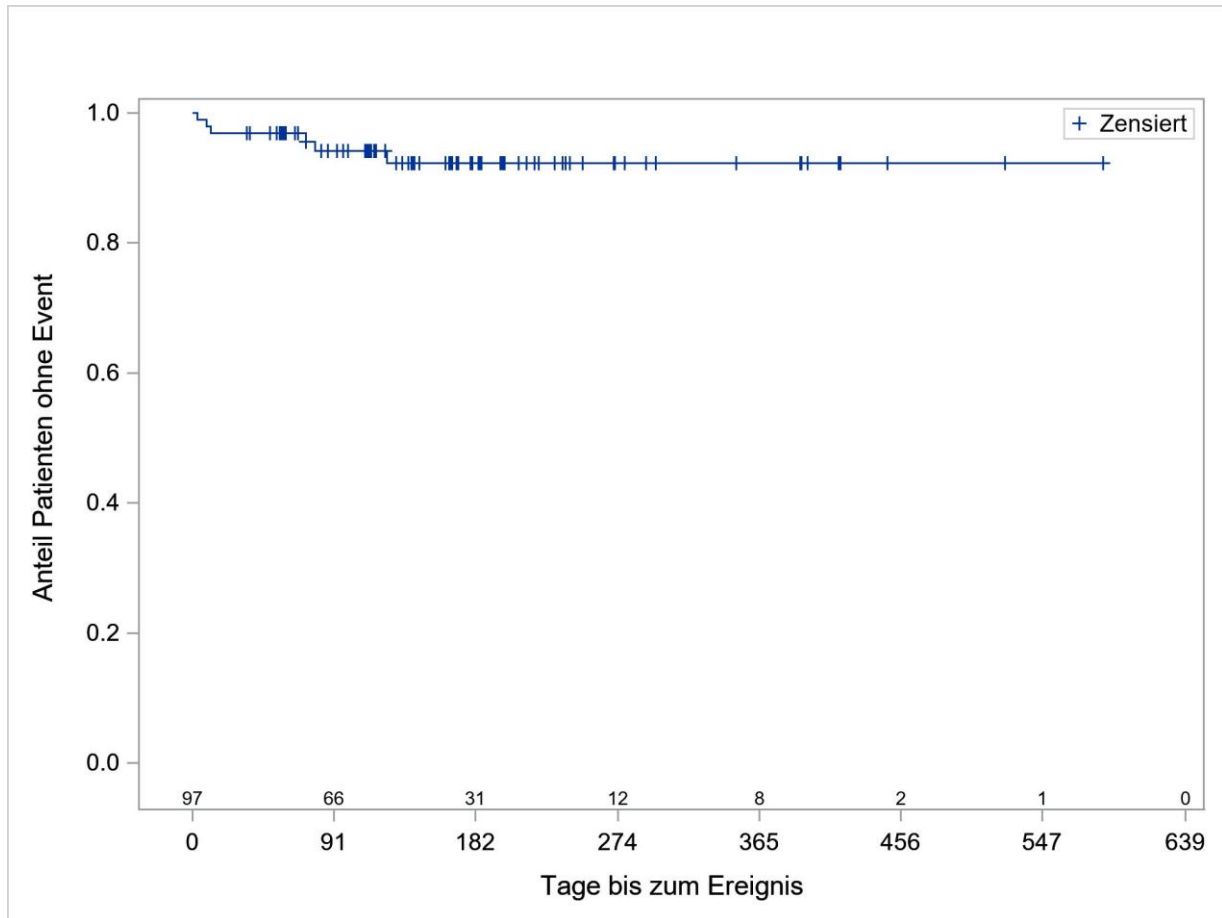


Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, SOC Herzerkrankungen, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

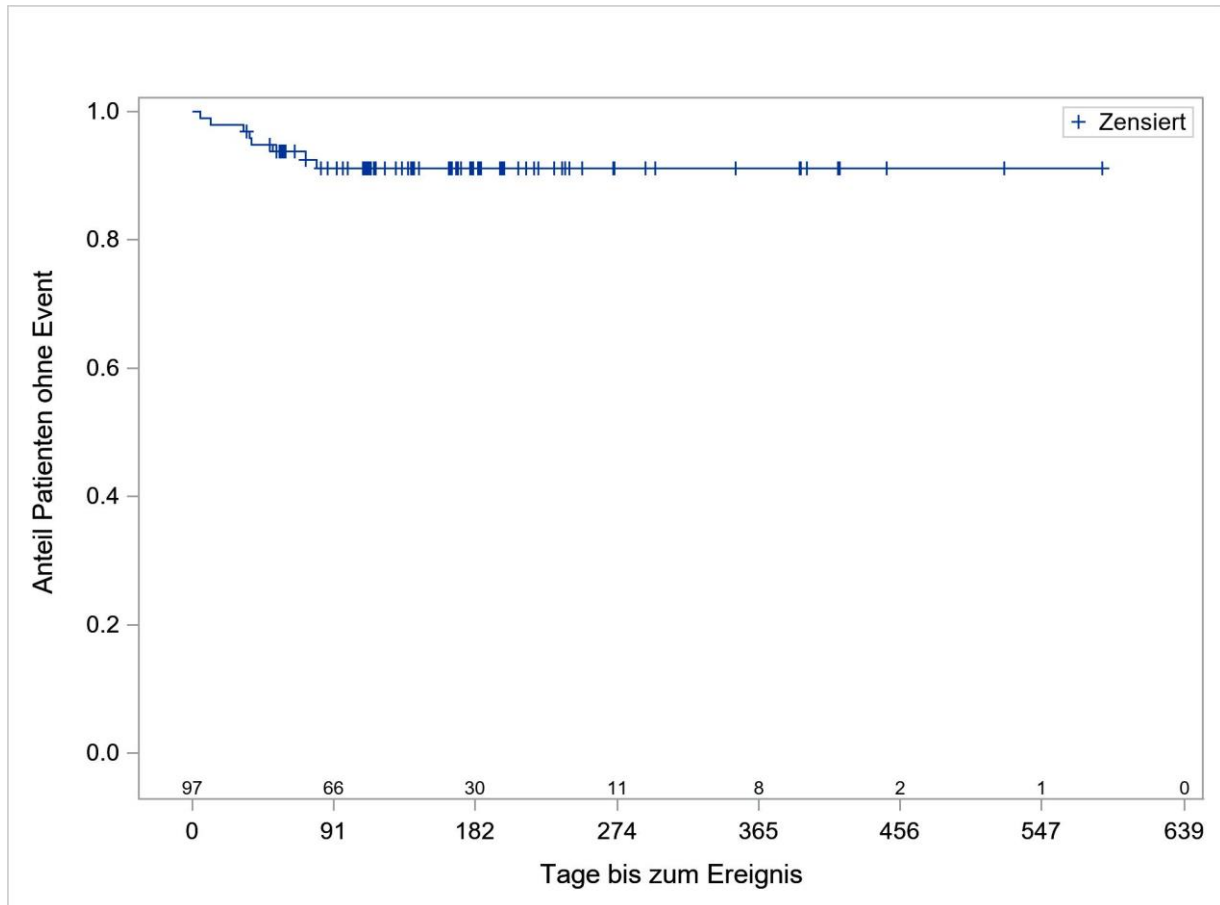


Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

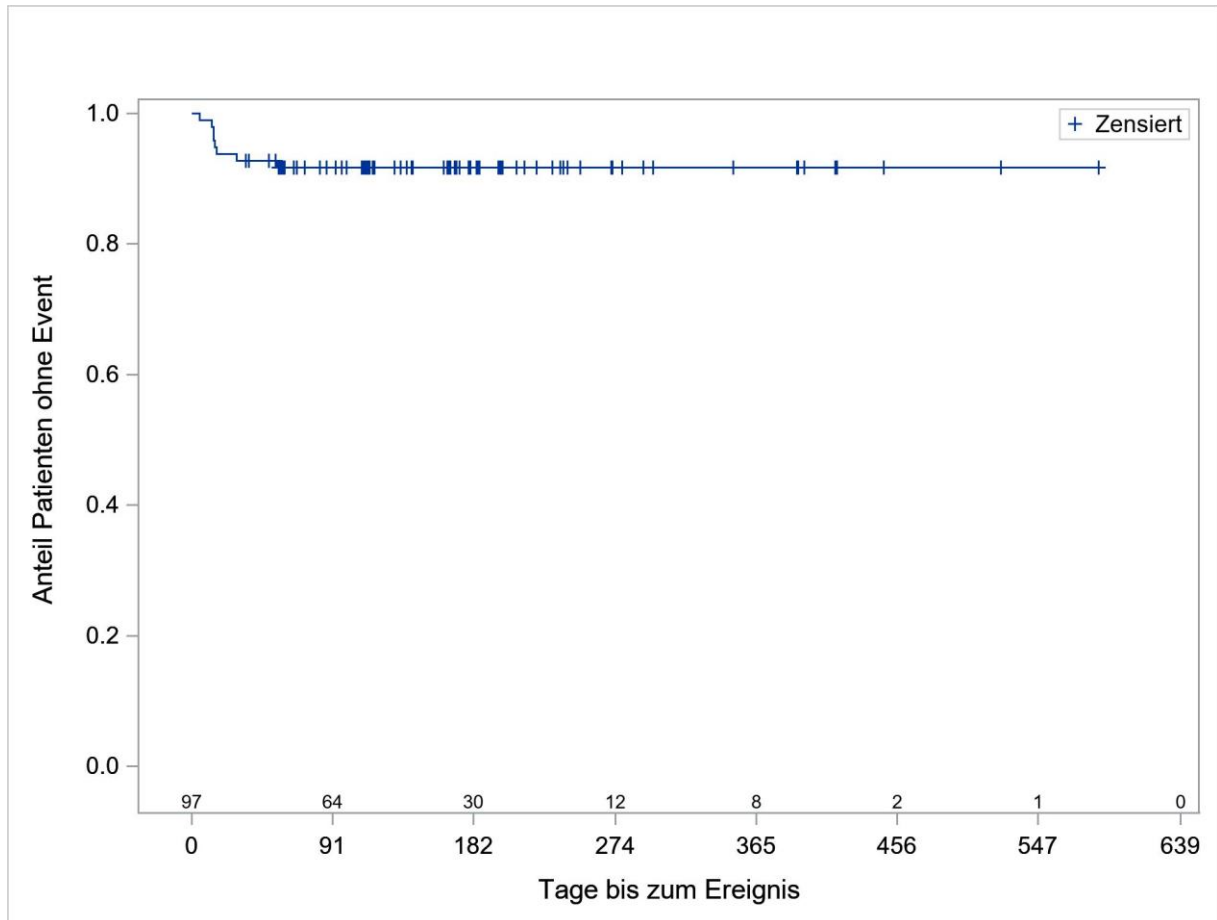


Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

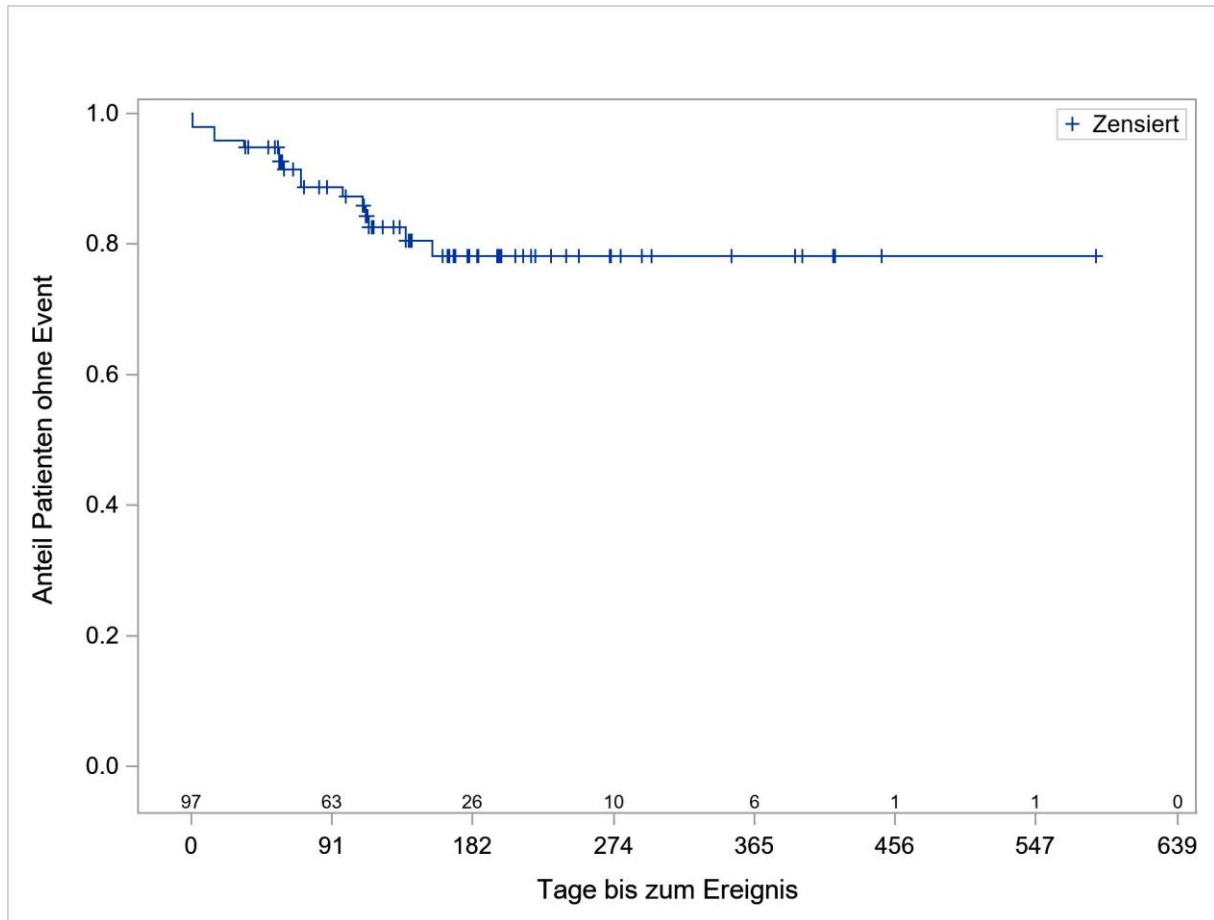


Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, SOC Untersuchungen, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

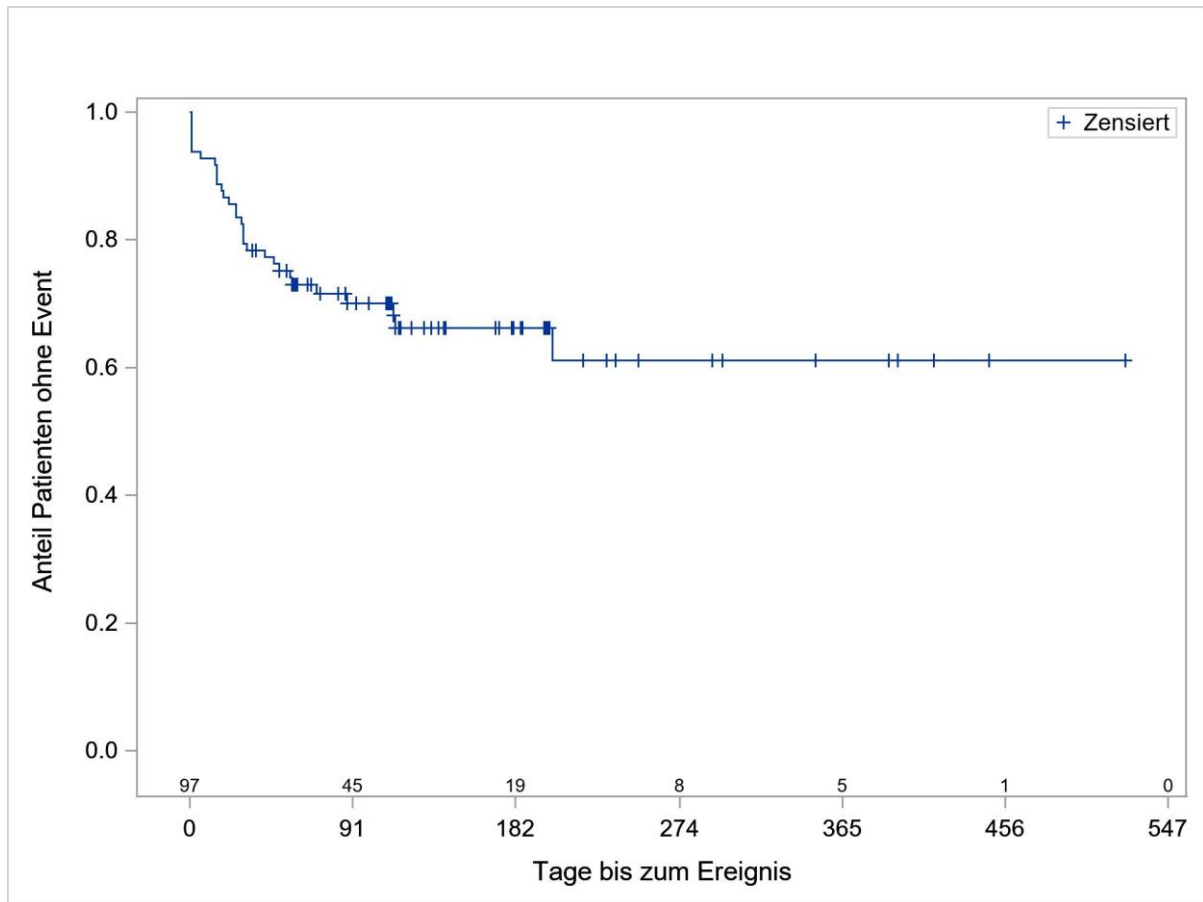
Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) nach MedDRA PT

Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, PT Anämie, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.

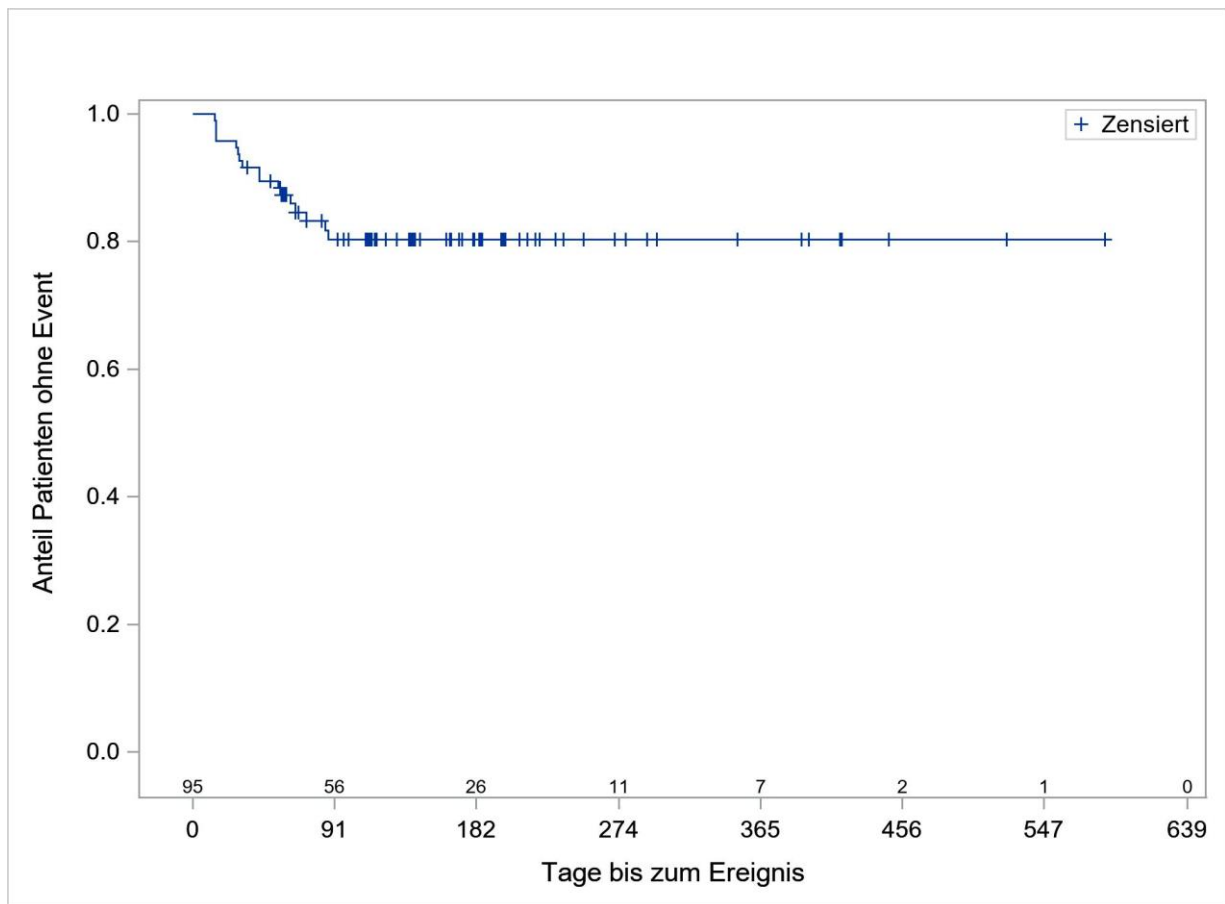


Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, PT Thrombozytopenie, aus Studie JAKARTA2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Anzahl Patienten unter Risiko auf der x-Achse, obere Zeile.