

# Nutzenbewertung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach  
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden  
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

**5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO**

**Wirkstoff: Fedratinib**

Datum der Veröffentlichung: 15. Juni 2021

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	6
Abkürzungsverzeichnis .....	7
Hintergrund.....	9
1 Fragestellung.....	10
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien.....	11
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung .....	11
2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studien .....	11
2.2.1 Studie JAKARTA.....	12
2.2.2 Studie JAKARTA 2.....	23
2.3 Endpunkte.....	32
2.3.1 Mortalität.....	33
2.3.2 Morbidität.....	34
2.3.3 Lebensqualität .....	47
2.3.4 Sicherheit .....	48
2.4 Statistische Methoden .....	51
2.4.1 Studie JAKARTA.....	51
2.4.2 Studie JAKARTA 2.....	53
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene .....	55
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien.....	58
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation .....	58
3.1.1 Studie JAKARTA.....	58
3.1.2 Studie JAKARTA 2.....	68
3.2 Mortalität.....	75
3.3 Morbidität.....	75
3.3.1 Milzansprechen mittels MRT/CT.....	75
3.3.2 Symptomlast mittels MPN-SAF.....	77
3.3.3 Hospitalisierungen.....	78
3.3.4 Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF.....	79
3.3.5 Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS .....	80
3.3.6 Brief Fatigue Inventory .....	80
3.3.7 Allgemeiner Gesundheitszustand mittels PGIC.....	81
3.3.8 EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen .....	81
3.4 Lebensqualität .....	83
3.5 Sicherheit.....	85

4	Diskussion der Methodik und Ergebnisse .....	101
4.1	Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Fedratinib (Inrebic®) .....	101
4.2	Design und Methodik der Studien .....	102
4.3	Mortalität .....	107
4.4	Morbidität .....	108
4.5	Lebensqualität .....	110
4.6	Sicherheit .....	111
5	Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	114
6	Zusammenfassung der Nutzenbewertung .....	115
	Referenzen .....	119
	Anhang 1 .....	122

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis .....	11
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studie JAKARTA .....	12
Tabelle 3:	Wesentliche Protokolländerungen in der Studie JAKARTA .....	17
Tabelle 4:	Charakterisierung der Intervention in der Studie JAKARTA .....	20
Tabelle 5:	Charakterisierung der Studie JAKARTA 2 .....	23
Tabelle 6:	Wesentliche Protokolländerungen in der Studie JAKARTA 2 .....	28
Tabelle 7:	Charakterisierung der Intervention in der Studie JAKARTA 2 .....	29
Tabelle 8:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung in den eingeschlossenen Studien JAKARTA und JAKARTA 2 .....	32
Tabelle 9:	Verzerrungspotential der Studie JAKARTA .....	55
Tabelle 10:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie JAKARTA .....	56
Tabelle 11:	Allgemeine Angaben für die Studie JAKARTA .....	59
Tabelle 12:	Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation für die Studie JAKARTA; Sicherheitspopulation .....	60
Tabelle 13:	Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation für die Studie JAKARTA; Crossover-Sicherheitspopulation .....	61
Tabelle 14:	Charakterisierung der Studie JAKARTA; ITT- bzw. Sicherheits-Population .....	62
Tabelle 15:	Begleitmedikation bei mindestens 40 % in einem der Behandlungsarme in der Studie JAKARTA; ITT-Population .....	66
Tabelle 16:	Begleitmedikation bei mindestens 40 % in einem der Behandlungsarme während der Thiamin-Supplementierungsphase in der Studie JAKARTA; Follow-up-Population .....	67
Tabelle 17:	Folgetherapien bei mindestens 15 % in einem der Behandlungsarme in der Studie JAKARTA; ITT-Population .....	67
Tabelle 18:	Folgetherapien bei mindestens 15 % in einem der Behandlungsarme während der Thiamin-Supplementierungsphase in der Studie JAKARTA; Follow-up-Population .....	68
Tabelle 19:	Allgemeine Angaben für die Studie JAKARTA 2 .....	68
Tabelle 20:	Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation für die Studie JAKARTA 2; Sicherheitspopulation .....	69
Tabelle 21:	Charakterisierung der Studie JAKARTA 2; ITT-Population .....	70
Tabelle 22:	Begleitmedikation bei mindestens 40 % der Studienpopulation in der Studie JAKARTA 2; ITT-Population .....	74
Tabelle 23:	Folgetherapien bei mindestens 15 % der Studienpopulation in der Studie JAKARTA 2; ITT-Population .....	74
Tabelle 24:	Milzansprechen $\geq 35$ % gemäß MRT/CT zum Ende von Behandlungszyklus 6 und mit Bestätigung 4 Wochen später in der Studie JAKARTA; ITT-Population .....	76
Tabelle 25:	Milzansprechen $\geq 35$ % gemäß MRT/CT zum Ende von Behandlungszyklus 6 in der Studie JAKARTA 2; ITT-Population .....	76

Tabelle 26: Symptomansprechen ( $\geq 50$ % Reduktion im TSS) mittels modifiziertem MFSAF zum Ende von Behandlungszyklus 6 in der Studie JAKARTA; Symptom-Analysepopulation .....	79
Tabelle 27: Symptomansprechen ( $\geq 50$ % Reduktion im TSS <sup>1)</sup> ) mittels modifiziertem MFSAF zum Ende von Behandlungszyklus 6 in der Studie JAKARTA 2; MFSAF-Analysepopulation .....	80
Tabelle 28: Rücklaufquote für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 bezogen auf den jeweiligen Zeitpunkt in der Studie JAKARTA 2; ITT-Population .....	81
Tabelle 29: Responderanalysen als Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands um $\geq 10$ Punkte für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 in der Studie JAKARTA 2; EORTC QLQ-C30 HRQoL-evaluable Population .....	82
Tabelle 30: Responderanalysen als Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands um $\geq 10$ Punkte für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 in der Studie JAKARTA 2; EORTC QLQ-C30 HRQoL-evaluable Population .....	84
Tabelle 31: Zusammenfassung der UE bis zum Ende von Behandlungszyklus 6 in der Studie JAKARTA; Sicherheitspopulation .....	86
Tabelle 32: Zusammenfassung der UE bis zum Ende von Behandlungszyklus 6 in der Studie JAKARTA 2; Sicherheitspopulation .....	89
Tabelle 33: UE mit Inzidenz $\geq 10$ % bis zum Ende von Behandlungszyklus 6 in der Studie JAKARTA; Sicherheitspopulation .....	90
Tabelle 34: UE mit Inzidenz $\geq 10$ % nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie JAKARTA 2; Sicherheitspopulation .....	92
Tabelle 35: Schwere UE mit Inzidenz $\geq 5$ % nach Systemorganklasse und Preferred Term in einer der beiden Behandlungsgruppen bis Zyklus 6 in der Studie JAKARTA; Sicherheitspopulation .....	93
Tabelle 36: Schwere UE mit Inzidenz $\geq 5$ % nach Systemorganklasse und Preferred Term in einer der beiden Behandlungsgruppen in der Studie JAKARTA 2; Sicherheitspopulation .....	94
Tabelle 37: SUE mit Inzidenz $\geq 5$ % nach Systemorganklasse und Preferred Term in einer der beiden Behandlungsgruppen bis Zyklus 6 in der Studie JAKARTA; Sicherheitspopulation .....	95
Tabelle 38: SUE mit Inzidenz $\geq 5$ % nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie JAKARTA 2; Sicherheitspopulation <sup>1)</sup> .....	95
Tabelle 39: UE die zum Therapieabbruch führten mit Inzidenz $\geq 5$ % nach Systemorganklasse und Preferred Term in einer der beiden Behandlungsgruppen bis Zyklus 6 in der Studie JAKARTA; Sicherheitspopulation .....	96
Tabelle 40: UE von besonderem Interesse bis Zyklus 6 in der Studie JAKARTA; Sicherheitspopulation .....	97
Tabelle 41: UE von besonderem Interesse in der Studie JAKARTA 2; Sicherheitspopulation ...	99
Tabelle 42: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie JAKARTA (bis zum Ende von Behandlungszyklus 6); ITT-Population .....	116
Tabelle 43: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie JAKARTA 2 (bis zum Ende von Behandlungszyklus 6); ITT-Population .....	118
Tabelle 44: Responderanalysen als Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands um $\geq 7$ und $\geq 10$ Punkte auf der EQ-5D-VAS in der Studie JAKARTA; EQ-5D-VAS HRQoL-evaluable Population .....	122

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Patientenfluss der Studie JAKARTA [2] .....	19
Abbildung 2: Patientenfluss der Studie JAKARTA 2 [2] .....	27
Abbildung 3: Modifizierter MFSAF [18] .....	38
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE“ für die Studie JAKARTA [2] .....	86
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )“ für die Studie JAKARTA [2] .....	87
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das zum Therapieabbruch führte“ für die Studie JAKARTA [2] .....	88

## Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
AST	Aspartat-Aminotransferase
BFI	Brief Fatigue Inventory
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Cancer 30
EOT	Ende der Behandlung (End of Treatment)
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions
FDA	U. S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Unabhängiges Bewertungskomitee (Independent Review Committee)
ITT	Intention-to-Treat
IVRS	Interaktives Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System)
IWG-MRT	International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment
JAK	Janus-assoziierte Kinase
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MFSAF	Myelofibrosis Symptom Assessment Form
MID	Minimal Important Difference
MMRM	Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed Effect Model for Repeated Measurements)
MPN	Myeloproliferative Neoplasie
MPN-SAF	Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form
MRT	Magnetresonanztomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PMF	Primäre Myelofibrose

Post-ET-MF	Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose
Post-PV-MF	Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TSS	Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ULN	Oberer Normwert (Upper Limit of Normal)
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA



## Hintergrund

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

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Fedratinib zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Fedratinib in seiner Sitzung am 8. Juni 2021 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 15. März 2021 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. Juni 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

## 1 Fragestellung

Fedratinib (Inrebic®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11, 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Personen in folgender Indikation eingeschlossen:

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

## 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

### 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Table 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Gründe, warum Studie nicht relevant für die Nutzenbewertung
<b>Studien zum Wirkstoff Fedratinib</b>				
JAKARTA <sup>1)2)4)</sup>	Ja	Ja	Ja	-
JAKARTA 2 <sup>1)3)4)</sup>	Ja	Ja	Ja	-

<sup>1)</sup> Zulassungsrelevante Studien gemäß EPAR.

<sup>2)</sup> Die pivotalen Studie JAKARTA umfasst erwachsene Personen, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind.

<sup>3)</sup> Die pivotalen Studie JAKARTA 2 umfasst erwachsene Personen, die mit Ruxolitinib vorbehandelt sind.

<sup>4)</sup> Beide Studien wurden vorzeitig abgebrochen. Nach dem Auftreten von Wernicke-Enzephalopathien im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms von Fedratinib, verhängte die FDA am 15.11.2013 ein Moratorium („Clinical Hold“) für Fedratinib. In Konsequenz wurden alle klinischen Entwicklungsprogramme am 18.11.2013 vom pU beendet. Gemäß Protokollamendment 4 beendeten alle Personen daraufhin dauerhaft die Fedratinib-Behandlung. Alle zuvor mit Fedratinib-behandelten Personen erhielten weltweit die Möglichkeit, für mindestens 90 Tage eine Thiamin-Supplementierung zu erhalten und wurden nach Beginn der Thiamin-Supplementierung für 90 ± 3 Tage auf ihre Sicherheit hin beobachtet. Dieser Zeitraum wurde als „Thiamin-Supplementierungsphase“ bezeichnet. Nach Bereitstellung zusätzlicher Sicherheits-Analysen von Seiten des pU wurde der „Clinical Hold“ am 18.08.2017 von der FDA aufgehoben.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; JAK: Janus-assoziierte Kinase; FDA: U. S. Food and Drug Administration; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

#### Zur Nutzenbewertung für Fedratinib wurden folgende Studien und Daten herangezogen

- Herstellerdossier zu Fedratinib [1]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [10]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie JAKARTA [6]
- Zusatzanalysen der Studie JAKARTA [7]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP der Studie JAKARTA 2 [4]
- Zusatzanalysen der Studie JAKARTA 2 [5]

### 2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studien

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Fedratinib basieren auf den pivotalen Zulassungsstudien JAKARTA (erwachsene Personen, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind) und JAKARTA 2 (erwachsene Personen, die zuvor mit Ruxolitinib behandelt wurden). Die Studien und die Intervention werden in den Tabellen 2–7 charakterisiert.

## 2.2.1 Studie JAKARTA

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie JAKARTA

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design</b>	<p>Die Studie JAKARTA ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, dreiarmlige pivotale Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Fedratinib (400 mg/Tag und 500 mg/Tag) bei Personen mit Intermediärrisiko-2 oder Hochrisiko PMF, Post-ET-MF oder Post-PV-MF mit Splenomegalie, die <b>nicht mit einem JAK-Inhibitor (Ruxolitinib) vorbehandelt waren</b>.</p> <p>Die Personen wurden im Verhältnis 1:1:1 drei Behandlungsarmen zugeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 400 mg/Tag Fedratinib</li> <li>• 500 mg/Tag Fedratinib (gemäß Fachinformation nicht zugelassen [3])</li> <li>• Placebo</li> </ul> <p>Die Studie gliedert sich in folgende Studienperioden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening (1 bis 28 Tage),</li> <li>• Behandlungsphase (mindestens 6 Zyklen zu je 28 Tagen (<math>\geq 24</math> Wochen)),</li> <li>• Nachbeobachtung zur Erfassung der Sicherheit (30 Tage nach der letzten Medikation mit Fedratinib oder Placebo) und</li> <li>• Thiamin-Supplementierungsphase zur Erfassung der Sicherheit (<math>90 \pm 3</math> Tage nach Beginn der Thiamin-Supplementierung)<sup>1)</sup></li> </ul> <p>Die Personen konnten die Behandlung mit Fedratinib oder Placebo so lange fortsetzen, so lange sie von dieser Behandlung profitierten (vollständiges oder partielles Ansprechen, klinische Verbesserung, stabile Erkrankung) sowie keinen Progress und kein Rezidiv nach modifizierten IWG-MRT-Kriterien [26] erlitten und keine unzumutbaren Toxizitäten auftraten.</p> <p>Personen der Placebo-Gruppe hatten die Möglichkeit eines Crossovers zu Fedratinib 400 oder 500 mg (Re-Randomisierung 1:1) vor Ende von Zyklus 6 bei einem Krankheitsprogress oder nach Ende von Zyklus 6 (nähere Informationen zum Crossover siehe Beschreibung unter der Tabelle).</p> <p>Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen. Nach dem Auftreten von Ereignissen von Wernicke-Enzephalopathien bei Patientinnen und Patienten im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms von Fedratinib, verhängte die FDA am 15.11.2013 ein Moratorium („Clinical Hold“) für Fedratinib. In Konsequenz wurden alle klinischen Entwicklungsprogramme am 18.11.2013 vom pU beendet. Gemäß Protokollamendment 4 beendeten alle Personen daraufhin dauerhaft die Fedratinib-Behandlung. Alle zuvor mit Fedratinib behandelten Personen weltweit erhielten die Möglichkeit, für mindestens 90 Tage eine Thiamin-Supplementierung zu erhalten und wurden nach Beginn der Thiamin-Supplementierung für <math>90 \pm 3</math> Tage auf ihre Sicherheit hin beobachtet. Dieser Zeitraum wurde als "Thiamin-Supplementierungsphase" bezeichnet. Nach Bereitstellung zusätzlicher Sicherheits-Analysen von Seiten des pU wurde der „Clinical Hold“ am 18.08.2017 von der FDA aufgehoben (nähere Informationen zur Thiamin-Supplementierung siehe Abschnitt Charakterisierung der Intervention).</p> <p>Die letzte Fedratinib-Verabreichung erfolgte am 02.12.2013.</p>
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>• Diagnose der PMF oder Post-PV-MF oder Post-ET-MF, gemäß der Kriterien der WHO von 2008 und der IWG-MRT.</li> <li>• Myelofibrose klassifiziert als Hochrisiko oder Intermediärrisiko-2, definiert gemäß den modifizierten IWG-MRT-Kriterien zum Screening.</li> <li>• Vergrößerung der Milz (mindestens 5 cm unter dem Rippenbogen tastbar).</li> <li>• ECOG-PS von 0, 1 oder 2 bei Studieneinschluss.</li> <li>• Laborwerte innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Behandlung mit Fedratinib oder Placebo:</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ ANC <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math></li> <li>○ Thrombozytenzahl <math>\geq 50 \times 10^9/l</math></li> <li>○ Serumkreatinin <math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math></li> <li>○ Serumamylase und -lipase <math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math></li> <li>• Lebenserwartung <math>\geq 6</math> Monate</li> <li>• Personen mit anderen vorherigen malignen Erkrankungen sind nicht geeignet. Ausnahmen sind adäquat behandelter Basalzell- oder Plattenepithel-Hautkrebs, Gebärmutterhalskrebs in situ oder andere Krebsarten, bei denen die Person mindestens fünf Jahre krankheitsfrei war.</li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bekannte aktive (akute oder chronische) Hepatitis A, B oder C; und Hepatitis-B- und -C-Träger.</li> <li>• ALT oder AST <math>\geq 2,5 \times \text{ULN}</math>.</li> <li>• Gesamtbilirubin: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ausschluss von Personen, wenn <math>\geq 3,0 \times \text{ULN}</math>;</li> <li>○ Ausschluss von Personen, wenn Gesamtbilirubin zwischen <math>1,5</math> und <math>3,0 \times \text{ULN}</math> und wenn die direkte Bilirubinfraktion <math>\geq 25 \%</math> des Gesamtbilirubins ausmacht.</li> </ul> </li> <li>• Chronische Lebererkrankung in der vorherigen Krankheitsgeschichte (z. B. chronische alkoholbedingte Lebererkrankung, Autoimmunhepatitis, sklerosierende Cholangitis, primäre biliäre Zirrhose, Hämochromatose, nichtalkoholische Steatohepatitis)</li> <li>• Splenektomie.</li> <li>• Jegliche Chemotherapie (z. B. Hydroxyurea), Therapie mit immunmodulatorischen Arzneimitteln (z. B. Thalidomid, Interferon-alpha), Angrelid, immunsuppressive Therapie, Corticosteroide <math>&gt; 10</math> mg/Tag Prednison oder Äquivalent oder Behandlung mit Wachstumsfaktoren (z. B. Erythropoietin) oder Hormonen (z. B. Androgene, Danazol) innerhalb von 14 Tagen vor Einsatz des klinischen Prüfpräparats oder Placebos; Darbepoetin-Anwendung innerhalb von 28 Tagen vor Einsatz des klinischen Prüfpräparats oder Placebos. Personen, die in der Vergangenheit Hydroxyurea (z. B. Hydrea) erhalten haben, können in die Studie eingeschlossen werden, sofern es nicht innerhalb von 14 Tagen vor Einsatz des klinischen Prüfpräparats oder Placebos verabreicht wurde.</li> <li>• Große Operation innerhalb von 28 Tagen oder Bestrahlung innerhalb von 6 Monaten vor Einsatz des klinischen Prüfpräparats oder Placebos.</li> <li>• Vorherige Behandlung mit einem JAK2-Inhibitor.</li> <li>• Begleitende Behandlung mit pharmazeutischen oder pflanzlichen Wirkstoffen, die als moderate oder starke Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 bekannt sind.</li> <li>• Behandlung mit Aspirin mit einer Dosis von <math>&gt; 150</math> mg/Tag.</li> <li>• Aktive akute Infektion, die eine Antibiotikatherapie erfordert.</li> <li>• Unkontrollierte Herzinsuffizienz (New York Heart Association Klassifikation 3 o. 4), Angina pectoris, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Koronar-/Nebenarterien-Bypassoperation, transitorische ischämische Attacke oder Lungenembolie innerhalb von 3 Monaten vor Einsatz des klinischen Prüfpräparats oder Placebos.</li> <li>• Bekannte Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) oder durch das erworbene Immundefizienzsyndrom (AIDS) bedingte Krankheit.</li> <li>• 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 ärztlichen Prüfpersonals eine Patientin / einen Patienten ungeeignet für den Eintritt in diese Studie macht.</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Intervention und Zahl der Patienten</b>	Screening: N = 351 Personen Studieneinschluss und -behandlung mit Fedratinib oder Placebo: insgesamt N = 289 Personen <ul style="list-style-type: none"> <li>• 400 mg/Tag Fedratinib (N = 96)</li> <li>• 500 mg/Tag Fedratinib (N = 97)<sup>2)</sup></li> <li>• Placebo (N = 95)</li> </ul>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	Die Studie wurde an 94 Zentren in 24 Ländern durchgeführt: Deutschland, Österreich, Belgien, Frankreich, Italien, Portugal, Spanien, Schweden, Vereinigtes Königreich, Ungarn, Litauen, Polen, Rumänien, Russland, USA, Kanada, Brasilien, Republik Korea, Singapur, Taiwan, Australien, Israel, Südafrika. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste Visite erste/r Patient/in: 22.12.2011</li> <li>• Randomisierung erste/r Patient/in: 10.01.2012</li> <li>• Randomisierung letzte/r Patient/in: 24.09.2012</li> <li>• Letzte Visite letzte/r Patient/in: 25.06.2014</li> <li>• Datenschnitt für den Studienbericht gemäß Nutzendossier, Modul 4: 01.05.2013 (a priori für die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkt geplant)</li> <li>• Entblindung aller Studienteilnehmenden: 01.05.2013</li> <li>• Datum Studienbericht: 13.12.2018</li> </ul> Die letzte Fedratinib-Verabreichung erfolgte am 02.12.2013.
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>Primärer Endpunkt</b>            Milzansprechrage, definiert als der Anteil Personen mit einer Milzvolumenreduktion gemäß MRT oder CT um <math>\geq 35\%</math> zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline per IRC einschließlich einer Bestätigung 4 Wochen später.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil Personen mit einer Verringerung des TSS um <math>\geq 50\%</math> zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline mittels modifiziertem MFSAF.</li> <li>• Gesamtüberleben.</li> <li>• Progressionsfreies Überleben.</li> <li>• Milzansprechrage, definiert als Anteil Personen mit Milzvolumenreduktion gemäß MRT oder CT um <math>\geq 25\%</math> zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline per ICR und bestätigt mittels MRT oder CT 4 Wochen später.</li> <li>• Dauer des Milzansprechens.</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ansprechen (CR, PR, klinische Verbesserung, PD und Rezidiv) beurteilt durch ärztliches Prüfpersonal (IWG-MRT-Ansprechkriterien)</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EQ-5D.</li> <li>• Fatigue gemessen mit BFI.</li> <li>• MPN-assoziierte Symptome als Veränderung von Baseline zu Zyklus 7 gemessen mittels MPN-SAF.</li> <li>• Anteil Personen mit einer Retikulinfibrose-Reduktion jeglichen Grades zum Ende der Zyklen 6, 12, 18 und 24 gegenüber Baseline.</li> <li>• Prozentuale Änderung der JAK2<sup>V617F</sup>-Allellast zum Ende von Zyklus 6 und der Zyklen 9, 12, 15, 18, 21 und 24 gegenüber Baseline.</li> </ul> <p><b>Pharmakokinetik/Pharmakodynamik</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasmakonzentration von Fedratinib.</li> <li>• JAK2<sup>V617F</sup>-Allellast in Granulozyten, in der Subpopulation der Teilnehmenden, die positiv für die Mutation waren.</li> <li>• Zytogenetik des Knochenmarks, Zellzahl, Blastenzahl und Vorhandensein oder Fehlen einer Retikulinfibrose.</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pharmakogenomische Analyse in Bezug auf arzneimittelmetabolisierende Enzyme und Gene, die potentiell am JAK-STAT-Signalweg beteiligt sind oder in Zusammenhang mit MPN stehen.</li> </ul> <p><b>Gesundheitsökonomische Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hospitalisierungsdaten</li> </ul> <p><b>Sicherheit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>UE</li> <li>Todesfälle</li> <li>Klinische Laborparameter</li> <li>Vitalparameter</li> <li>Körpergewicht, körperliche Untersuchungen, EKG, Schwangerschaftstest</li> </ul>
<b>Subgruppenanalysen</b>	<p>Milzansprechrate (<math>\geq 35</math> % Milzvolumenreduktion), Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben sollten hinsichtlich der demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika analysiert werden, für u. a. (nicht abschließende Liste)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alter (<math>\leq 65</math> vs. <math>&gt; 65</math> Jahre)</li> <li>Geschlecht (männlich vs. weiblich)</li> <li>Baseline ECOG-PS (0 vs. <math>\geq 1</math>)</li> <li>Typ der Myelofibrose (PMF vs. Post-PV-MF vs. Post-ET-MF)</li> <li>Baseline Milzgröße (<math>&gt; 10</math> cm: ja vs. nein)</li> <li>Vorherige Anwendung von Hydroxyharnstoff (ja vs. nein)</li> </ul>

<sup>1)</sup> Alle Teilnehmenden der Studie erhielten die Möglichkeit einer Thiamin-Supplementierung für mindestens 90 Tage und wurden bezüglich der Sicherheit für  $90 \pm 3$  Tage nach Beginn der Thiamin-Supplementierung nachbeobachtet.

<sup>2)</sup> Für die vorliegende Nutzenbewertung nicht bewertungsrelevant, da es sich um keine zulassungskonforme Dosierung gemäß Fachinformation handelt [3] [3].

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; BFI: Brief Fatigue Inventory; CR: vollständiges Ansprechen; CYP: Cytochrom P450; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EQ-5D: EuroQol-5-Dimensions; FDA: U. S. Food and Drug Administration; IRC: Unabhängiges Bewertungskomitee; IWG-MRT: International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment; JAK: Janus-assoziierte Kinase; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MPN: Myeloproliferative Neoplasie; MPN-SAF: Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; MRT: Magnetresonanztomographie; PD: Krankheitsprogress; PR: Partielles Ansprechen; PMF: Primäre Myelofibrose; Post-ET-MF; Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose; Post-PV-MF: Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose; pU: pharmazeutischer Unternehmer; STAT: Signal Transducer and Activator of Transcription; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TSS: Gesamtsymptomscore; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Oberer Normwert; WHO: Weltgesundheitsorganisation.

### Crossover in der Studie JAKARTA

Die Patientinnen und Patienten wurden für mindestens 6 Behandlungszyklen zu je 28 Tagen ( $\geq 24$  Wochen) entsprechend der randomisierten Gruppeneinteilung entweder mit 400 mg Fedratinib, 500 mg Fedratinib oder Placebo behandelt. Personen, die in die Placebo-Gruppe randomisiert wurden, konnten nach den abgeschlossenen 6 Behandlungszyklen inklusive der erforderlichen Bildgebungsuntersuchungen am Ende von Zyklus 6 oder bei Krankheitsprogress vor Beendigung der 6 Behandlungszyklen, in eine der beiden Fedratinib-Behandlungsgruppen (400 oder 500 mg) mittels Re-Randomisierung (1:1) zugeordnet werden. Personen, die zuvor entweder auf 400 oder 500 mg Fedratinib randomisiert wurden, verblieben auf ihrer initialen Dosierung und wurden nicht auf die andere Dosierung re-randomisiert. Die zwei Crossover-Szenarien für die Personen in der Placebo-Gruppe sind nachfolgend näher erläutert.

### Crossover-Szenario 1: Crossover **nach** Beendigung von 6 Zyklen

Das Prüfpersonal kontaktierte das Interactive Voice Response System (IVRS), um Personen für ein mögliches Crossover zu identifizieren. Personen, die innerhalb von 14 Tagen nach Abschluss von Behandlungszyklus 6 die Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden nicht erneut randomisiert. Folgende Kriterien mussten für eine Re-Randomisierung erfüllt sein:

1. Person hat die 6 Behandlungszyklen abgeschlossen,
2. Bildgebungsuntersuchungen am Ende von Zyklus 6 liegt vor und
3. Person erfüllt folgende Einschlusskriterien (Laborwerte innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Behandlung mit Fedratinib):
  - Absolute Neutrophilenzahl (ANC)  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ,
  - Thrombozytenzahl  $\geq 50 \times 10^9/l$ ,
  - Serumkreatinin  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$  (oberer Normwert),
  - Serumamylase und -lipase  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ ,
  - Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST)  $< 2,5 \times \text{ULN}$ ,
  - Gesamtbilirubin  $< 3 \times \text{ULN}$  (Personen mit einem Gesamtbilirubin zwischen  $1,5$  und  $3,0 \times \text{ULN}$  müssen eine direkte Bilirubinfraktion  $< 25 \%$  vom Gesamtbilirubin aufweisen).

Wenn die oben genannten drei Kriterien erfüllt waren, wurde das IVRS gebeten, Personen, die zuvor zu Placebo randomisiert waren, in einem Verhältnis von 1:1 in eine der beiden Fedratinib-Behandlungsgruppen (400 oder 500 mg) zu re-randomisieren. Nach der Re-Randomisierung konnten somit alle Personen Fedratinib erhalten. Die Dosierung (400 oder 500 mg) blieb für ärztliches Prüfpersonal, Sponsor und Patientinnen und Patienten verblindet. Gemäß Protokollamendment 2 mussten sich alle Personen, die re-randomisiert wurden, einem zusätzlichen Leberfunktionstest für die ersten 3 Behandlungszyklen nach dem Crossover unterziehen (d. h. ALT, AST, Gesamtbilirubin und direktes Bilirubin).

Probanden, die innerhalb von 14 Tagen nach Abschluss von Zyklus 6 die Kriterien nicht erfüllten, wurden nicht re-randomisiert. Die Protokollvorgaben für die Dosisänderung waren weiterhin zu befolgen. Wenn bei einer Person zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie ALT-, AST- oder Gesamtbilirubin-Erhöhen  $\geq \text{Grad 3}$  auftraten, mussten Dosis- und Überwachungsänderungen wie beschrieben befolgt werden (siehe Charakterisierung der Intervention).

### Crossover-Szenario 2: Crossover bei Krankheitsprogress **vor** Abschluss von sechs Zyklen

Kriterien für eine Re-Randomisierung gemäß Crossover-Szenario 2 waren das Auftreten einer Krankheitsprogression vor Beendigung der 6 Behandlungszyklen und das Erfüllen der Ein- und Ausschlusskriterien. Bei Personen, die die Ein- und Ausschlusskriterien innerhalb von 14 Tagen nach Krankheitsprogression nicht erfüllten, wurde die Behandlung abgebrochen.

Die Kriterien für einen Krankheitsprogress (Auftreten von mindestens einem Kriterium) waren eine Vergrößerung des Milzvolumens um  $\geq 25 \%$  gemessen mittels Magnetresonanztomographie (MRT) oder CT im Vergleich zu Baseline, leukämische Transformation ( $\geq 20 \%$  Knochenmarksblasten oder Granulozyten-Sarkom) oder ein Anstieg des Blastenanteils im peripheren Blut auf  $\geq 20 \%$  für mindestens eine Woche. Bei Personen, bei denen eine Krankheitsprogression auf Basis einer Vergrößerung des Milzvolumens gemessen mittels MRT/CT festgestellt wurde, musste die Krankheitsprogression durch ein unabhängiges Bewertungskomitee (IRC) vor dem Crossover bestätigt werden. Eine Bestätigung der Krankheitsprogression, durch das IRC, war für die anderen zwei Kriterien (leukämische Transformation von  $\geq 20 \%$  Knochenmarksblasten oder Granulozyten-



Sarkom, Anstieg des Blastenanteils im peripheren Blut auf  $\geq 20\%$  für mindestens eine Woche) nicht erforderlich. Wurde eine Krankheitsprogression durch das IRC nicht bestätigt, wurde die zugeordnete Behandlung im jeweiligen Studienarm fortgesetzt.

Für Personen, die zuvor entweder auf 400 oder 500 mg Fedratinib randomisiert wurden und bei denen eine Krankheitsprogression auftrat, erfolgte die Absetzung der Therapie, was zu einer teilweisen Entblindung führte. Für Personen in der Placebo-Gruppe, bei denen eine Krankheitsprogression vorlag, erfolgte mittels IVRS eine Re-Randomisierung (1:1) zu 400 oder 500 mg Fedratinib. Die Dosierung 400 oder 500 mg Fedratinib blieb für ärztliches Prüfpersonal und Sponsor verblindet. Gemäß Protokollamendment 2 mussten sich alle Personen, die re-randomisiert wurden, einem zusätzlichen Leberfunktionstest für die ersten 3 Behandlungszyklen nach dem Crossover unterziehen (d. h. ALT, AST, Gesamtbilirubin und direktes Bilirubin).

### Protokolländerungen

Insgesamt gibt es 4 Versionen des Studienprotokolls (Originalversion vom 13.05.2011) der Studie JAKARTA. Amendment 1 vom 26.07.2011 wurde vor Studienbeginn (22.12.2011) erstellt. Alle Studienteilnehmenden wurden vor den Protokolländerungen 3 (20.11.2012) und 4 (27.11.2013) rekrutiert. Vom pU wurden keine zusammenfassenden Angaben zu den jeweiligen Protokolländerungen eingereicht; auch fehlen Angaben darüber, wie viele Personen zu den jeweiligen Amendments eingeschlossen wurden. Die nachfolgenden Angaben basieren primär auf dem Nutzen-dossier, Modul 4. Nachfolgend sind die für die Nutzenbewertung relevantesten Änderungen in Tabelle 3 aufgelistet.

Tabelle 3: Wesentliche Protokolländerungen in der Studie JAKARTA

Protokollversion	Wesentliche Änderung
<b>Amendment 2</b> 17.02.2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung der Ein- und Ausschlusskriterien für Personen mit Risiko für Anomalien beim LFT. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Einschlusskriterien zu direktem Bilirubin, ALT und AST sowie Ausschlusskriterium zu klinisch aktiver Hepatitis B oder C wurden entfernt.</li> <li>○ Ausschlusskriterien zu Hepatitis, ALT, AST, Bilirubin und einer Vorgeschichte einer chronischen Lebererkrankung wurden hinzugefügt.</li> </ul> </li> <li>• Entfernen expliziter Anweisungen zu Dosisanpassungen bei Detektion erhöhter Transaminasen- und/oder Bilirubin-Werte.</li> </ul>
<b>Amendment 3</b> 20.11.2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zentrale Bewertung von Knochenmark-Biopsieproben und Definition der Population für Knochenmarksfibrose hinzugefügt.</li> <li>• Klarstellen der Dosisanpassung bei Toxizität.</li> <li>• Ergänzen von Richtlinien zur Dosisreduktion im Fall von UE von Grad 3 oder 4 und Transfusionsabhängigkeit.</li> <li>• Aktualisieren der Liste der UESI.</li> <li>• Klarstellen des Zeitpunkts des Datenschnitts für den primären Wirksamkeitsendpunkt: Zeitpunkt, zu dem die letzte randomisierte Person 6 Behandlungszyklen abgeschlossen hat oder 4 Wochen nach dem Ende von Zyklus 6 für die letzte Person mit Ansprechen (primärer Endpunkt: Milzvolumenreduktion um <math>\geq 35\%</math> gegenüber Baseline), je nachdem, was später eintrat.</li> <li>• Hinzufügen explorativer Endpunkte: u. a. EQ-5D-Fragebogen.</li> <li>• Referenz [9] für die IWG-MRT-Kriterien hinzugefügt.</li> </ul>

Protokollversion	Wesentliche Änderung
<b>Amendment 4</b> 27.11.2013	<p>Aufgrund von Verdachtsfällen der Wernicke-Enzephalopathie mit Fedratinib in mehreren klinischen Studien wurde das Entwicklungsprogramm von Fedratinib beendet. Alle Personen brachen dauerhaft die weitere Behandlung mit Fedratinib ab und folgende Änderungen wurden im Studiendesign vorgenommen (nähere Informationen siehe Charakterisierung der Intervention in der Studie JAKARTA):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Initiieren einer Thiamin-Supplementierung (therapeutisches Thiamin bei Personen mit Anzeichen oder Symptomen von Thiaminmangel sowie supplementierendes Thiamin bei Personen ohne Anzeichen oder Symptomen von Thiaminmangel).</li> <li>• Initiieren einer geeigneten alternativen Therapie nach einer Auswaschphase von mindestens 2 Wochen nach der letzten Fedratinib-Dosis.</li> <li>• Zusätzliche Follow-up-Visiten für Personen, die zuvor Fedratinib abgebrochen hatten.</li> <li>• Folgende UESI jeglichen Grades wurden hinzugefügt: Enzephalopathie, Verwirrung, Veränderung des mentalen Zustands, Delirium, Krampfanfälle, 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 Thiaminmangels.</li> <li>• Die Studienteilnahme der Personen wurde nach der letzten Follow-up-Visite der Thiamin-Supplementierung (90 ± 3 Tage nach Beginn der Thiamin-Supplementierung) und der Auflösung oder Stabilisierung aller SUE und UESI als abgeschlossen betrachtet.</li> </ul>

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; EQ-5D: EuroQol-5-Dimensions; IWG-MRT: International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment; LFT: Leberfunktionstest; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse.



## Charakterisierung der Intervention in der Studie JAKARTA

In Tabelle 4 ist das Interventionsschema während der Behandlungsphase von mindestens 6 Zyklen zu je 28 Tagen sowie die durch den vorzeitigen Studienabbruch initiierte Thiamin-Supplementierungsphase dargestellt.

Da die Studie durch das Auftreten von Wernicke-Enzephalopathien vorzeitig abgebrochen wurde (18.11.2013), wurde mit Protokollamendment 4 (23.11.2013) eine Thiamin-Supplementierungsphase eingeführt. Gemäß Protokollamendment 4 beendeten alle Personen daraufhin dauerhaft die Fedratinib-Behandlung und erhielten nach Abbruch der Studie und der Fedratinib-Behandlung die Möglichkeit einer Thiamin-Supplementierung. Personen, die die Fedratinib-Behandlung bereits zuvor abgebrochen hatten, wurde ebenfalls eine Thiamin-Supplementierung angeboten.

Alle Personen, bei denen Fedratinib abgesetzt wurde, konnten eine geeignete Alternativtherapie erhalten, die nach einer Auswaschphase von mindestens 2 Wochen nach der letzten Fedratinib-Dosis eingeleitet wurde. Alle Personen sollten die Thiamin-Supplementierung und die Nachuntersuchungen unabhängig von der Einleitung alternativer Therapien oder der Teilnahme an einer klinischen Studie fortsetzen. Nach Abschluss der Nachbeobachtungsvisiten und dem Abklingen oder der Stabilisierung ( $\geq 90$  Tage keine Veränderung im Schweregrad) aller schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) und unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) war die Teilnahme der Personen an der Studie beendet. Die Personen wurden über diesen Zeitpunkt hinaus nicht weiter beobachtet.

Zusätzlich zu den Wernicke-Enzephalopathien kann Thiaminmangel auch die Herzfunktion beeinträchtigen. Eine kongestive Herzinsuffizienz oder Kardiomyopathie kann ebenfalls durch Thiamin-Mangel verursacht werden. Daher wurde empfohlen, dass die Bewertung der mit Fedratinib behandelten Personen sowohl neuropsychiatrische als auch kardiologische Beurteilungen während der Thiamin-Supplementierungsphase umfasst.

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie JAKARTA

Intervention		Kontrolle
<b>Behandlungsphase von mindestens 6 Zyklen zu je 28 Tagen<sup>1)</sup></b>		
Fedratinib 400 mg	Fedratinib 500 mg	Placebo
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beginn Tag 1 des ersten Zyklus.</li> <li>• Fedratinib 400 oder 500 mg einmal täglich (orale Applikation).</li> <li>• Fedratinib wurde auf leeren Magen (eine Stunde vor oder zwei Stunden nach dem Essen) jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit eingenommen.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beginn Tag 1 des ersten Zyklus.</li> <li>• Placebo einmal täglich (orale Applikation).</li> <li>• Placebo wurde auf leeren Magen (eine Stunde vor oder zwei Stunden nach dem Essen) jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit eingenommen.</li> </ul>	
<b>Therapieabbruchkriterien<sup>2)</sup></b>		
Personen in einem der Fedratinib-Arme sollten die Therapie dauerhaft absetzen, wenn folgende Gründe auftraten:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inakzeptable Toxizität (siehe unten).</li> <li>• Krankheitsprogression (Auftreten von mindestens einem Kriterium), definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vergrößerung des Milzvolumens um <math>\geq 25</math> % gemessen mittels MRT/CT im Vergleich zu Baseline;</li> <li>○ leukämische Transformation (<math>\geq 20</math> % Knochenmarksblasten oder Granulozyten-Sarkom);</li> <li>○ Anstieg des Blastenanteils im peripheren Blut auf <math>\geq 20</math> % für mindestens eine Woche.</li> </ul> </li> <li>• Personen, die sich einer Splenektomie unterziehen.</li> <li>• Rezidiv nach den modifizierten IWG-MRT-Kriterien.</li> </ul>		

Intervention	Kontrolle
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notwendigkeit einer Intervention oder Therapie (vom ärztlichen Prüfpersonal als medizinisch notwendig eingestuft), die durch das Protokoll ausgeschlossen ist.</li> <li>• Nichteinhalten der Behandlung durch die/den Studienteilnehmende/n oder freiwilliger Rückzug der Einverständniserklärung.</li> </ul>	
<p><b>Dosisanpassungen beim Auftreten von Toxizitäten</b></p> <p>Beim Auftreten einer medikamentösen Toxizität, wurde die Dosierung unterbrochen oder um 100 mg/Tag heruntertitriert, je nach Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals. Die Dosisstufen konnten maximal zweimal von der 400mg/Tag-Dosis reduziert werden. Wenn eine Dosis für eine Person reduziert worden und die Toxizität für <math>\geq 1</math> Zyklus behoben war, konnte die Dosisstufe nach Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals um eine Dosisstufe pro Zyklus erhöht werden. Dies konnte wiederholt werden, bis die ursprüngliche Dosisstufe (definiert als die Dosisstufe vor der Dosisreduktion) erreicht wurde.</p> <p>Unterbrechung der Dosierung erfolgte bei folgenden Ereignissen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombozytopenie Grad 4 (Thrombozytenzahl <math>&lt; 25 \times 10^9/l</math>) oder Neutropenie Grad 4 (ANC <math>&lt; 0,5 \times 10^9/l</math>): Dosierung konnte für bis zu 28 Tage ausgesetzt und mit einer niedrigeren Dosis wiederaufgenommen werden), wenn UE auf Grad <math>\leq 2</math> (Thrombozytenzahl <math>\geq 50 \times 10^9/l</math>; ANC <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math>) zurückgingen.</li> <li>• Erhöhung von ALT, AST oder Gesamtbilirubin (Grad <math>\geq 3</math>): Angaben siehe unten (Anomalien im LFT).</li> <li>• Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Verstopfung oder Müdigkeit des Grades <math>\geq 3</math>, die nicht auf therapeutische oder unterstützende Maßnahmen innerhalb von 48 Stunden ansprechen: Dosierung konnte für bis zu 14 Tage ausgesetzt und mit einer niedrigeren Dosis wiederaufgenommen werden, wenn die Toxizität auf Grad 1 zurückgeht.</li> <li>• Jede nicht-hämatologische/nicht-gastrointestinale Toxizität (Grad <math>\geq 3</math>) oder periphere Neuropathie (Grad <math>\geq 2</math>): Dosierung konnte für bis zu 14 Tage ausgesetzt und mit einer niedrigeren Dosis wiederaufgenommen werden, wenn die Toxizität auf Grad 1 zurückgeht.</li> </ul> <p>Eine Dosisreduktion wurde auch für Personen erwogen, die transfusionsabhängig wurden und zuvor als nicht transfusionsabhängig galten. Im Falle einer Dosisunterbrechung konnte die Dosierung bis zu 28 Tage vor Wiederaufnahme der Fedratinib-Behandlung ausgesetzt werden. Transfusionsabhängigkeit wurde definiert als Erhalt von durchschnittlich <math>\geq 2</math> Einheiten Erythrozyten-Transfusionen pro Monat über drei Monate [12].</p> <p>Wenn die Personen die Therapie nach zwei Dosisreduktionen nicht vertragen haben, wurde die Studienbehandlung dauerhaft abgebrochen. Gleiches galt für Personen, bei denen die Toxizität nicht innerhalb der oben genannten Zeitspanne abklingt.</p>	
<p><b>Anomalien im Leberfunktionstest</b></p> <p>Bei einer Erhöhung von ALT, AST oder Gesamtbilirubin (Grad <math>\geq 3</math>), waren folgende Dosis- und Überwachungsmodifikationen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Studienbehandlung musste unterbrochen werden und die Patientin / der Patient musste mindestens wöchentlich LFT-Kontrollen durchführen lassen, bis die UE auf Grad <math>\leq 1</math> zurückgingen. Die Studienbehandlung konnte wiederaufgenommen werden, nachdem die erhöhten LFT auf Grad <math>\leq 1</math> zurückgegangen waren. Wenn die Behandlung wiederaufgenommen wurde, wurde bei allen Personen mit den oben genannten erhöhten Leberwerten die Dosis um eine Dosisstufe reduziert. Die Überwachung von ALT, AST und Bilirubin (gesamt und direkt) sollte alle 2 Wochen für <math>\geq 3</math> nachfolgende Behandlungszyklen durchgeführt werden.</li> <li>• Wenn das Studienmedikament für <math>&gt; 14</math> Tage unterbrochen wurde (d. h. UE kehrten nicht zu Grad <math>\leq 1</math> zurück), sollte die Patientin / der Patient von der Studienbehandlung zurückgezogen werden.</li> <li>• Nach einer Dosisreduktion aufgrund einer ALT-, AST- oder Gesamtbilirubin-Erhöhung von Grad <math>\geq 3</math> war keine Dosis-Re-eskalation erlaubt.</li> <li>• Wenn die oben genannten Grad <math>\geq 3</math> Leberwert-Erhöhdungen trotz einer Dosisreduktion erneut auftraten (zweite Episode), wurde die Patientin / der Patient von der Studienbehandlung zurückgezogen.</li> <li>• Jeder Person, bei der ALT-, AST- oder Gesamtbilirubin-Erhöhdungen des Grades 4 auftreten, ohne dass eine andere nachweisbare Ursache (nicht medikamentenbedingt) vorliegt, muss von der Studienbehandlung abgesetzt werden.</li> <li>• Ein Abbruch der Studie nach zwei Dosisreduktionen aufgrund von LFT-Anomalien ist obligatorisch.</li> </ul>	

Intervention	Kontrolle
<b>Nicht erlaubte Begleitmedikation während der Behandlungsphase</b>	
<p>Wirkstoffe, die die Plasma-Fedratinib-Konzentrationen erhöhen können (d. h. CYP3A4-Inhibitoren) oder die Plasma-Fedratinib-Konzentrationen verringern (d. h. CYP3A4-Induktoren), einschließlich pflanzlicher Mittel und Lebensmittel (z. B. Grapefruit/Grapefruitsaft), waren nicht erlaubt. Da Fedratinib außerdem ein Substrat von CYP2C19 ist, sollten starke Inhibitoren von CYP2C19 (wie z. B. Omeprazol) nur mit Vorsicht angewendet werden. Fedratinib ist wahrscheinlich ein moderater bis potenter Inhibitor von CYP3A4. Daher ist die Verabreichung von Arzneimitteln, die Substrate mit enger therapeutischer Breite (u. a. Alfentanil, Fantanyl) sind, bei Personen, die Fedratinib erhalten, kontraindiziert. Darüber hinaus sollten Wirkstoffe, die empfindliche Substrate für den Metabolismus durch CYP3A4 sind (aber einen breiteren therapeutischen Bereich haben, z. B. Buspiron, Conivaptan, Darifenacin), mit Vorsicht angewendet werden. Darüber hinaus sind orale Kontrazeptiva und Hormonersatztherapien, die Östrogen (z. B. Ethinylestradiol) und Progesteron (z. B. Levonorgestrel) enthalten, für die Verwendung während dieser Studie nicht empfohlen.</p>	
<p>Die Behandlung mit einer zytotoxischen oder immunsuppressiven Therapie, einschließlich Hydroxyharnstoff oder systemischen Kortikosteroiden (d. h. &gt; 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent für &gt; 5 Tage), war ebenfalls nicht erlaubt.</p>	
<p>Erythropoetin und Darbeopetin dürfen während der Studie nicht verwendet werden.</p>	
<b>Erlaubte Begleitmedikation während der Behandlungsphase</b>	
<p>Die Einnahme von Begleitmedikamenten sollte während der Studie auf ein Minimum beschränkt sein. Wenn die Begleitmedikation für das Wohlbefinden der Patientin / des Patient als notwendig erachtet wurde und eine Beeinträchtigung des Studienmedikaments unwahrscheinlich war, konnte sie nach Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals weiter verabreicht werden.</p>	
<p>Transfusionen sind erlaubt, sofern klinisch indiziert.</p>	
<p>Granulozyten-Wachstumsfaktoren (z. B. Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor oder Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor) dürfen verwendet werden.</p>	
<b>Thiamin-Supplementierungsphase aufgrund des Abbruchs der Studie JAKARTA<sup>5)</sup></b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Personen mit neuropsychiatrischen oder kardialen Symptomen, die auf einen Thiaminmangel hindeuten, sollten eine sofortige Behandlung mit Thiamin in therapeutischer Dosierung entsprechend der institutionellen Praxis beginnen (z. B. 500 mg i. v. über 30 Minuten dreimal täglich für 2 bis 3 Tage, gefolgt von 250–500 mg i. v. einmal täglich für 3 bis 5 weitere Tage, und dann mit einer oralen Mindesttagesdosis von 100 mg für weitere 90 Tage.</li> <li>• Personen ohne Symptome oder Anzeichen eines Thiaminmangels begannen sofort mit der täglichen Thiaminsupplementierung in einer oralen Mindesttagesdosis von 100 mg und setzten die Supplementierung für mindestens 90 Tage fort.</li> <li>• Wann immer möglich, sollte die Thiamin-Supplementierung als reine Thiamin-Formulierung und nicht als Multivitamin verabreicht werden. Wenn ein Multivitaminpräparat verwendet wurde, wurde darauf geachtet, dass die empfohlenen Tagesdosen der anderen Vitamine im Präparat nicht überschritten wurden.</li> <li>• Die Verabreichung von Glukose bei minimalen Thiaminspeichern könnte Thiamin weiter verbrauchen und die Symptome des Thiaminmangels verschlimmern. Wenn eine intravenöse Glukosegabe indiziert war, wurde daher empfohlen, dass intravenöses Thiamin vor oder gleichzeitig mit intravenöser Glukose bei Personen verabreicht wird, die Anzeichen oder Symptome eines Thiaminmangels aufwiesen oder bei denen ein hohes Risiko für die Entwicklung eines Thiaminmangels bestand.</li> <li>• Magnesium ist ein wichtiger Schlüsselfaktor in vielen thiaminabhängigen Enzymen. Bei Vorliegen einer Hypomagnesiämie sprechen die Betroffenen möglicherweise nicht auf Thiamin an. Die Behandlung von Personen mit Thiamin ohne Korrektur des Magnesiummangels kann die Wernicke-Enzephalopathien verschlimmern. Daher wurde empfohlen, den Magnesiumspiegel zu messen und einen Magnesiummangel zu korrigieren, falls er beobachtet wird.</li> </ul>	

<sup>1)</sup> Die Studienteilnehmenden wurden für mindestens 6 Behandlungszyklen zu je 28 Tagen (≥ 24 Wochen) entsprechend der randomisierten Gruppeneinteilung entweder mit 400 mg Fedratinib, 500 mg Fedratinib oder Placebo behandelt. Personen, die in die Fedratinib-Behandlungsgruppen (400 mg / 500 mg) randomisiert wurden, konnten die Behandlung so lange fortsetzen, so lange sie von dieser Behandlung profitierten (vollständiges oder partielles Ansprechen, klinische Verbesserung, stabile Erkrankung), sie keinen Progress und kein Rezidiv nach modifizierten IWG-MRT-Kriterien (Tefferi et al. 2006 [26]) erlitten und keine unzumutbaren Toxizitäten auftraten. Personen, die in die Placebo-Gruppe randomisiert wurden, konnten nach den abgeschlossenen 6 Behandlungszyklen inklusive der erforderlichen Bildgebungsuntersuchungen am Ende von

Zyklus 6 oder bei Krankheitsprogress vor Beendigung der 6 Behandlungszyklen, in eine der beiden Fedratinib-Behandlungsgruppen (400 oder 500 mg) mittels Re-Randomisierung (1:1) zugeordnet werden (nähere Angaben siehe Abschnitt Cross-over in der Studie JAKARTA).

- <sup>2)</sup> Temporäre Unterbrechung der Behandlung: Nach Abschluss von 6 Behandlungszyklen konnte das Studienmedikament mit Zustimmung der medizinischen Leitung und nach Ermessen des Prüfpersonals für bis zu 4 Wochen ausgesetzt und dann wiederaufgenommen werden, falls ein elektiver chirurgischer Eingriff oder eine andere dazwischenliegende medizinische Erkrankung, die nicht mit dem Studienmedikament Fedratinib in Zusammenhang steht, erforderlich war.
- <sup>3)</sup> Nach Bereitstellung zusätzlicher Sicherheits-Analysen von Seiten des pU wurde der „Clinical Hold“ am 18.08.2017 von der FDA aufgehoben.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; AST: Aspartat-Aminotransferase; CYP: Cytochrom P450; FDA: U. S. Food and Drug Administration; IWG-MRT: International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment; LFT: Leberfunktionstest; MRT: Magnetresonanztomographie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: Unerwünschtes Ereignis.

## 2.2.2 Studie JAKARTA 2

Tabelle 5: Charakterisierung der Studie JAKARTA 2

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Die <u>Studie JAKARTA 2</u> ist eine multizentrische, offene, einarmige Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Fedratinib (400 mg/Tag) bei Personen mit aktueller Diagnose einer PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit Intermediär-1-Risiko mit Symptomen, Intermediärrisiko-2 oder Hochrisikostatus, die <b>zuvor mit Ruxolitinib behandelt wurden</b>.</p> <p>Die Studienpopulation umfasste Personen, die nach Einschätzung des Prüfpersonals resistent oder intolerant gegenüber einer vorherigen Ruxolitinib-Behandlung waren. Kriterien wurden gemäß Prüfplan nicht vorgegeben, es zählte ausschließlich die Meinung des ärztlichen Prüfpersonals:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Resistenz beinhaltete ein fehlendes Ansprechen (kein Ansprechen), ein Fortschreiten der Erkrankung (Zunahme der Milzgröße während Ruxolitinib-Behandlung) oder den Verlust des Ansprechens zu irgendeinem Zeitpunkt während der Ruxolitinib-Behandlung;</li> <li>• Intoleranz umfasste hämatologische Toxizität (Anämie, Thrombozytopenie, andere) oder nicht-hämatologische Toxizität;</li> <li>• Andere.</li> </ul> <p>Die Studie gliedert sich in folgende Studienperioden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening (1 bis 28 Tage),</li> <li>• Behandlungsphase (mindestens 6 Zyklen zu je 28 Tagen (<math>\geq 24</math> Wochen)),</li> <li>• Nachbeobachtung zur Erfassung der Sicherheit (30 Tage nach der letzten Medikation mit Fedratinib oder Placebo) und</li> <li>• Thiamin-Supplementierungsphase zur Erfassung der Sicherheit (<math>90 \pm 3</math> Tage nach Beginn der Thiamin-Supplementierung)<sup>1)</sup>.</li> </ul> <p>Die Studie wurde analog der Studie JAKARTA ebenfalls vorzeitig abgebrochen. Nach dem Auftreten von Ereignissen von Wernicke-Enzephalopathien bei Teilnehmenden im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms von Fedratinib, verhängte die FDA am 15.11.2013 ein Moratorium („Clinical Hold“) für Fedratinib. In Konsequenz wurden alle klinischen Entwicklungsprogramme am 18.11.2013 vom pU beendet. Gemäß Protokoll-amendment 4 beendeten alle Personen daraufhin dauerhaft die Fedratinib-Behandlung. Alle zuvor mit Fedratinib behandelten Personen weltweit erhielten die Möglichkeit, für mindestens 90 Tage eine Thiamin-Supplementierung zu erhalten und wurden nach Beginn der Thiamin-Supplementierung für <math>90 \pm 3</math> Tage auf ihre Sicherheit hin beobachtet. Dieser Zeitraum wurde als "Thiamin-Supplementierungszeitraum" bezeichnet. Nach Bereitstellung zusätzlicher Sicherheits-Analysen von Seiten des pU wurde der „Clinical Hold“ am 18.08.2017 von der FDA aufgehoben (nähere Informationen zur Thiamin-Supplementierung siehe Abschnitt Charakterisierung der Intervention).</p> <p>Die letzte Fedratinib-Verabreichung erfolgte am 10.12.2013</p>

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>• Diagnose der PMF oder Post-PV-MF oder Post-ET-MF, gemäß den Kriterien der WHO von 2008 und der IWG-MRT.</li> <li>• Personen, 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.</li> <li>• Myelofibrose klassifiziert als Intermediärrisiko-1 oder Intermediärrisiko-2 oder Hochrisiko (DIPSS).</li> <li>• Milzgröße <math>\geq 5</math> cm unter dem Rippenbogen, gemessen durch Palpation.</li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ECOG-PS <math>&gt; 2</math> vor der ersten Dosis mit Fedratinib (erster Tag, erster Zyklus).</li> <li>• Folgende Laborwerte innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Behandlung mit Fedratinib: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>ANC \geq 1,0 \times 10^9/l</math>,</li> <li>○ Thrombozytenzahl <math>\geq 50 \times 10^9/l</math>,</li> <li>○ Serumkreatinin <math>\leq 1,5 \times ULN</math>,</li> <li>○ Serumamylase und -lipase <math>\leq 1,5 \times ULN</math>.</li> </ul> </li> <li>• Bekannte aktive (akut oder chronisch) Hepatitis A, B oder C und Träger von Hepatitis B und C.</li> <li>• ALT oder AST <math>\geq 2,5 \times ULN</math>.</li> <li>• Gesamtbilirubin <math>\geq 3,0 \times ULN</math> oder Gesamtbilirubin zwischen <math>1,5</math> und <math>3,0 \times ULN</math>, wenn die direkte Bilirubinfraktion <math>\geq 25</math> %.</li> <li>• Personen mit einer chronischen Lebererkrankung in der Krankheitsgeschichte (u. a. chronische alkoholbedingte Lebererkrankung, Autoimmunhepatitis).</li> <li>• Lebenserwartung <math>&lt; 6</math> Monate.</li> <li>• Personen mit anderen vorherigen malignen Erkrankungen, außer: ausreichend behandelte Basalzell- oder Plattenepithel-Hautkrebs, Gebärmutterhalskrebs in situ oder andere Krebsarten, bei denen die Person mind. 5 Jahre krankheitsfrei war.</li> <li>• Splenektomie.</li> <li>• Jegliche Chemotherapie, Therapie mit immunmodulatorischen Arzneimitteln (z. B. Thalidomid, Interferon-alpha), Angrelid, immunsuppressive Therapie, Kortikosteroide (<math>&gt; 10</math> mg/Tag Prednison oder Äquivalent), oder Behandlung mit Wachstumsfaktoren (z. B. Erythropoietin), oder Hormonen (z. B. Androgene, Danazol) innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Behandlung mit Fedratinib; Darbepoetin innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Behandlung mit Fedratinib. Die einzige erlaubte Chemotherapie ist Hydroxyurea innerhalb von einem Tag vor Beginn der Behandlung mit Fedratinib.</li> <li>• Große Operationen innerhalb von 28 Tagen oder Bestrahlung innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der Behandlung mit Fedratinib.</li> <li>• Begleitende Behandlung mit oder Nutzung von pharmazeutischen oder pflanzlichen Wirkstoffen, die als moderate oder starke Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 bekannt sind.</li> <li>• Behandlung mit Aspirin mit einer Dosis <math>&gt; 150</math> mg/Tag innerhalb einer Woche.</li> <li>• Aktive akute Infektion, die Antibiotika erfordert.</li> <li>• Unkontrollierte Herzinsuffizienz (New York Heart Association Klassifikation 3 o. 4), Angina pectoris, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Koronar-/Nebenarterien-Bypassoperation, transitorische ischämische Attacke oder Lungenembolie innerhalb von 3 Monaten vor Beginn der Behandlung mit Fedratinib.</li> <li>• Bekannte Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) oder durch das erworbene Immundefizienzsyndrom (AIDS) bedingte Krankheit.</li> </ul>



Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 ärztlichen Prüfpersonals eine Patientin / einen Patienten ungeeignet für den Eintritt in diese Studie macht.</li> </ul>
<b>Intervention und Zahl der Patienten</b>	<p>Screening: Gemäß Angaben des pU im Nutzendossier, Modul 4, wurden 127 Personen gescreent. Diese Angaben finden sich nicht in den Studienunterlagen.</p> <p>Studieneinschluss und -behandlung mit Fedratinib: N = 97 Personen.</p>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p>Die Studie wurde an 40 Zentren in 11 Ländern durchgeführt: Kanada, Österreich, USA, Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Niederlande, Vereinigtes Königreich.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste Visite erste/r Patient/in: 30.04.2012</li> <li>• Letzte Visite letzte/r Patient/in: 07.05.2014</li> <li>• Datenschnitt für den Studienbericht: 07.05.2014</li> <li>• Studienbericht: 14.12.2018</li> <li>• Studienbericht Addendum: 14.12.2018<sup>2)</sup></li> </ul> <p>Die letzte Fedratinib-Verabreichung erfolgte am 10.12.2013</p>
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>Primärer Endpunkt</b> Milzansprechrage, definiert als Anteil der Personen mit einer Milzvolumenreduktion gemäß MRT oder CT um <math>\geq 35\%</math> zum Ende von Zyklus 6<sup>3)</sup> gegenüber Baseline per IRC.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Milzansprechrage, definiert als der Anteil Personen mit Milzvolumenreduktion um <math>\geq 35\%</math> zum Ende von Zyklus 3 gegenüber Baseline gemäß MRT oder CT.</li> <li>• Dauer des Milzansprechens gemäß MRT oder CT.</li> <li>• Milzansprechrage, definiert als Anteil Personen mit Milzgrößenreduktion um <math>\geq 50\%</math> zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline gemäß Palpation.</li> <li>• Prozentuale Veränderung des Milzvolumens zum Ende von Zyklus 3 und 6 gegenüber Baseline gemäß MRT oder CT.</li> <li>• Symptomansprechrage gemäß modifiziertem MFSAF, definiert als Anteil Personen mit Verringerung des TSS um <math>\geq 50\%</math> zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline.</li> <li>• Effekt von Fedratinib auf die JAK2<sup>V617F</sup>-Allellast.</li> <li>• Untersuchung der Plasmakonzentrationen von Fedratinib für die Analyse der Pharmakokinetik.</li> <li>• Sicherheit und Verträglichkeit von Fedratinib.</li> </ul> <p><b>Exploratorische Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben.</li> <li>• Ansprechen (CR, PR, klinische Verbesserung, PD und Rezidiv) gemäß IWG-MRT-Ansprechkriterien.</li> <li>• Milzansprechrage, definiert als Anteil Personen mit Milzvolumenreduktion um <math>\geq 25\%</math> zum Ende von Zyklus 3 bzw. 6 gegenüber Baseline gemäß MRT oder CT.</li> <li>• Dauer des Milzansprechens (Monate, Zyklen) gemessen anhand der Anzahl der Zyklen bei den Personen, die ein Milzansprechen (<math>\geq 50\%</math> Reduktion zum Ende von Zyklus 6 im Vergleich zu Baseline) mittels Palpation zeigen.</li> <li>• Dauer des Symptomansprechens (Monate) gemessen anhand der Anzahl der Zyklen bei den Personen, die ein Symptomansprechen (<math>\geq 50\%</math> im Vergleich zu Baseline) laut modifiziertem MFSAF zeigen.</li> <li>• Dauer des Symptomansprechens (Zyklen) gemessen mittels modifiziertem MFSAF.</li> <li>• Effekt von Fedratinib auf das Knochenmark hinsichtlich Zytogenetik, Zellularität, Blastenzahl und Grad der Retikulinfibrose.</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pharmakokinetik-Pharmakodynamik der Plasmaexposition von Fedratinib vs. Milzvolumen.</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-C30 und PGIC.</li> <li>• Symptomlast mittels MPN-SAF und BFI.</li> <li>• Effekt von Fedratinib auf JAK-STAT und andere Signalwege.</li> <li>• Identifizierung tumorspezifischer Genmutationen und anderer molekularer Veränderungen, die möglicherweise mit dem Ansprechen auf oder der Resistenz gegen eine JAK2-gerichtete Therapie korrelieren könnten.</li> <li>• Hospitalisierungsdaten.</li> </ul>
<b>Subgruppenanalysen</b>	<p>Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt (Milzansprechrage, definiert als der Anteil Personen mit Milzvolumenreduktion um <math>\geq 35</math> % zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline) für u. a. (nicht abschließende Liste)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (<math>\leq 65</math> vs. <math>&gt; 65</math> Jahre)</li> <li>• Geschlecht (männlich vs. weiblich)</li> <li>• Baseline ECOG-PS (0 vs. <math>\geq 1</math>)</li> <li>• Typ der Myelofibrose (PMF vs. Post-PV-MF vs. Post-ET MF)</li> <li>• Baseline Milzgröße</li> </ul> <p><u>Addendum für Auswertung nach Resistenzsituation wurde miteingereicht (wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, siehe Kapitel 4)</u></p> <p>Da die Studie JAKARTA 2 kurz nach der Zulassung von Ruxolitinib initiiert wurde (erste Visite erste/r Patient/in: 30.04.2012), gab es zum damaligen Zeitpunkt keine gut etablierten Kriterien zur Definition von unzureichendem Ansprechen oder Intoleranz gegenüber Ruxolitinib. Im CSR-Addendum wurden nachträglich folgende Kriterien, basierend auf Empfehlungen von Myelofibrose-Experten aus den USA und der EU (Advisory-Board-Meeting vom 18.04.2018), formuliert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primäre Resistenz gegenüber Ruxolitinib: Verringerung der Milzgröße um <math>&lt; 30</math> % (oder Verringerung des Milzvolumens um <math>&lt; 10</math> %) am Ende der Ruxolitinib-Behandlung gegenüber Baseline und Nichterfüllen der Kriterien für ein Ansprechen unter Ruxolitinib-Behandlung. Personen mussten mindestens 3 Monate mit Ruxolitinib behandelt worden sein.</li> <li>• Sekundäre Resistenz gegenüber Ruxolitinib: Verringerung der Milzgröße um <math>&lt; 30</math> % (oder Verringerung des Milzvolumens um <math>&lt; 10</math> %) am Ende der Ruxolitinib-Behandlung gegenüber Baseline nach einem initialen Ansprechen. Personen mussten mindestens 3 Monate mit Ruxolitinib behandelt worden sein.</li> <li>• Intoleranz gegenüber Ruxolitinib: Ruxolitinib-Behandlung für mindestens 28 Tage mit einer der folgenden Komplikationen: (i) Entwicklung einer Erythrozyten-Transfusionsabhängigkeit (<math>\geq 2</math> Einheiten/Monat für 2 Monate), oder (ii) Toxizität, definiert als UE Thrombozytopenie, Anämie, Hämatome und/oder Blutungen von Grad <math>\geq 3</math> während der Ruxolitinib-Behandlung.</li> </ul> <p>Basierend auf diesen Kriterien wurden Teilpopulationen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kohorte 1: Alle Personen mit fehlendem oder unzureichendem Ansprechen auf Ruxolitinib oder Intoleranz gegenüber Ruxolitinib. Kohorte 1 umfasste 79 der 97 (81,4 %) in die JAKARTA 2 eingeschlossenen Personen.</li> <li>• Kohorte 1a: Personen der Kohorte 1, die zum Zeitpunkt des Studienabbruchs entweder 6 Zyklen Fedratinib-Behandlung erhalten hatten oder die Fedratinib-Behandlung vor Zyklus 6 aus anderen Gründen als „Abbruch der Studie durch den Sponsor“ abbrechen. Kohorte 1a umfasste 66 der 97 (68,0 %) in die Studie JAKARTA 2 eingeschlossenen Personen.</li> </ul>

<sup>1)</sup> Alle Teilnehmenden der Studie erhielten die Möglichkeit einer Thiamin-Supplementierung für mindestens 90 Tage und wurden bezüglich der Sicherheit für  $90 \pm 3$  Tage nach Beginn der Thiamin-Supplementierung nachbeobachtet.

<sup>2)</sup> Im CSR-Addendum wurden post hoc zusätzlich Patientenpopulationen analysiert, deren Resistenzsituation anhand von Kriterien, basierend auf Empfehlungen von Myelofibrose-Experten aus den USA und der EU (Advisory-Board-Meeting vom 18.04.2018) für das Milzansprechen und die Sicherheit. Diese Auswertungen für die post hoc definierten Teilpopulationen

werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen (nähere Informationen siehe Subgruppenanalysen und in der Diskussion, Kapitel 4).

<sup>3)</sup> Gemäß SAP (Version 1; 10.04.2013) wurde der primäre Endpunkt definiert als Milzansprechrage (definiert als der Anteil der Personen mit einer Milzvolumenreduktion gemäß MRT oder CT um  $\geq 35\%$  zum Ende von Zyklus 3 gegenüber Baseline per IRC).

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; AST: Aspartat-Aminotransferase; BFI: Brief Fatigue Inventory; CR: Vollständiges Ansprechen; CSR: Klinischer Studienbericht; CYP: Cytochrom P450; DIPSS: Dynamic International Prognostic Scoring System; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC-QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; FDA: U. S. Food and Drug Administration; IRC: Unabhängiges Bewertungskomitee; IWG-MRT: International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment; JAK: Janus-assoziierte Kinase; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MPN-SAF: Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; MRT: Magnetresonanztomographie; PD: Krankheitsprogress; PGIC: Patient's Global Impression of Change; PR: Partielles Ansprechen; PMF: Primäre Myelofibrose; Post-ET-MF; Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose; Post-PV-MF: Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SAP: Statistischer Analyseplan; STAT: Signal Transducer and Activator of Transcription; TSS: Gesamtsymptomscore; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Oberer Normwert; WHO: Weltgesundheitsorganisation.

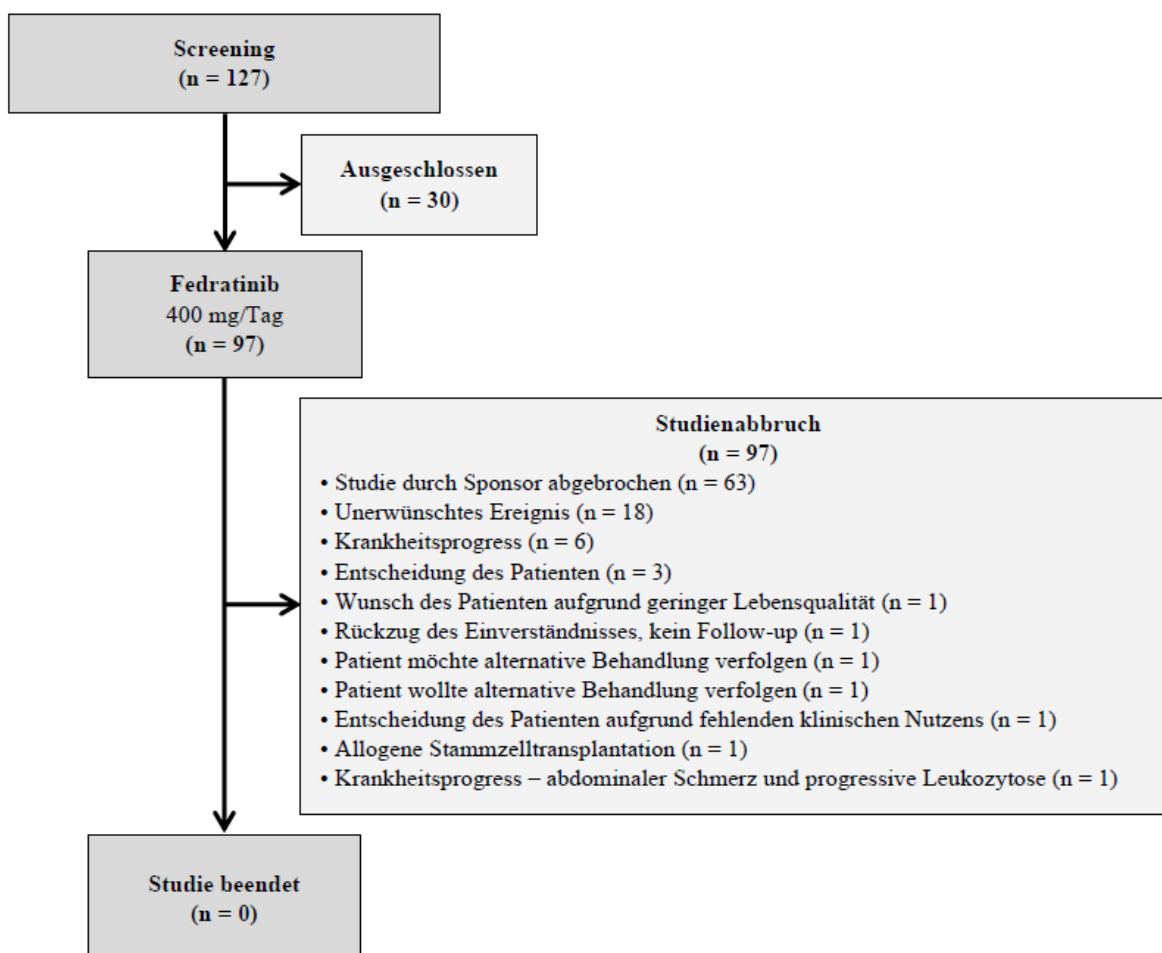


Abbildung 2: Patientenfluss der Studie JAKARTA 2 [2]

## Protokolländerungen

Insgesamt gibt es 4 Versionen des Studienprotokolls (Originalversion vom 20.10.2011) der Studie JAKARTA 2. Amendment 1 (23.02.2012) und Amendment 2 (29.02.2012) wurden vor Studienbeginn (30.04.2012) erstellt. Es fehlen Angaben darüber, wie viele Personen zu den jeweiligen Amendments eingeschlossen wurden. Nachfolgend sind die für die Nutzenbewertung relevantesten Änderungen für Amendment 3 und 4 in Tabelle 6 aufgelistet.

Tabelle 6: Wesentliche Protokolländerungen in der Studie JAKARTA 2

Protokollversion	Wesentliche Änderung
<b>Amendment 3</b> 28.11.2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung der sekundären und exploratorischen Endpunkte:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die Milzansprechrates zu Zyklus 6, definiert als Anteil Personen mit Verringerung des Milzvolumens um <math>\geq 35\%</math> gegenüber Baseline zu jeglichem Zeitpunkt bis Zyklus 6 (gemessen mittels MRT-/CT-Scan), wurde durch die Milzansprechrates zum Ende von Zyklus 3 ersetzt.</li> <li>○ Die prozentuale Änderung des Milzvolumens zum Ende der Zyklen 3 und 6 gegenüber Baseline (gemessen mittels MRT-/CT-Scan) wurde hinzugefügt.</li> <li>○ Die Milzansprechrates, definiert als Anteil Personen mit einer Verringerung des Milzvolumens um <math>\geq 25\%</math> gegenüber Baseline zum Ende von Zyklus 3 (gemessen mittels MRT-/CT-Scan) wurde hinzugefügt.</li> <li>○ Die Anzahl der Zyklen (von 6), in denen Personen ein Milzansprechen laut Palpation zeigten, wurde durch die Anzahl der Zyklen (von 6), in denen Personen ein Milzansprechen laut Palpation (Verringerung der Milzgröße um <math>\geq 50\%</math> gegenüber Baseline), ersetzt.</li> </ul> </li> <li>• Erweiterung der Studie um den Einschluss von Personen, die nach Erhalt einer Ruxolitinib-Behandlung für weniger als 14 Tage eine Unverträglichkeit oder Allergie gegenüber Ruxolitinib aufweisen.</li> <li>• Erweiterung der zu untersuchenden Population um den Einschluss von Personen, die als Intermediär-1-Risiko mit Symptomen klassifiziert werden.</li> <li>• Wechsel vom IPSS zum DIPSS für die Hoch-/Intermediär-Risikoklassifizierung der Myelofibrose (für die Einschlusskriterien).</li> </ul>
<b>Amendment 4</b> 27.11.2013	Amendment aufgrund der Beendigung des Entwicklungsprogramms von Fedratinib: Entspricht den Angaben in der Studie JAKARTA (siehe Tabelle 3).

Abkürzungen: (D)IPSS: (Dynamic) International Prognostic Scoring System; MRT: Magnetresonanztomographie.

## Charakterisierung der Intervention in der Studie JAKARTA 2

In Tabelle 7 ist das Interventionsschema während der Behandlungsphase von mindestens 6 Zyklen zu je 28 Tagen sowie die durch den vorzeitigen Studienabbruch initiierte Thiamin-Supplementierungsphase dargestellt.

Da die Studie durch das Auftreten von Wernicke-Enzephalopathien vorzeitig abgebrochen wurde (18.11.2013), wurde mit Protokollamendment 4 (27.11.2013) eine Thiamin-Supplementierungsphase eingeführt. Gemäß Protokollamendment 4 beendeten alle Personen daraufhin dauerhaft die Fedratinib-Behandlung und erhielten nach Abbruch der Studie und der Fedratinib-Behandlung die Möglichkeit einer Thiamin-Supplementierung. Personen, die die Fedratinib-Behandlung bereits zuvor abgebrochen hatten, wurde ebenfalls eine Thiamin-Supplementierung angeboten.

Alle Personen, bei denen Fedratinib abgesetzt wurde, konnten eine geeignete Alternativtherapie erhalten, die nach einer Auswaschphase von mindestens 2 Wochen nach der letzten Fedratinib-Dosis eingeleitet wurde. Alle Personen sollten die Thiamin-Supplementierung und die Nachuntersuchungen unabhängig von der Einleitung alternativer Therapien oder der Teilnahme an einer klinischen Studie fortsetzen. Nach Abschluss der Nachbeobachtungsvisiten und dem Abklingen oder

der Stabilisierung ( $\geq 90$  Tage keine Veränderung im Schweregrad) aller SUE und UESI war die Teilnahme der Personen an der Studie beendet. Die Personen wurden über diesen Zeitpunkt hinaus nicht weiter beobachtet.

Zusätzlich zu den Wernicke-Enzephalopathien kann Thiaminmangel auch die Herzfunktion beeinträchtigen. Eine kongestive Herzinsuffizienz oder Kardiomyopathie kann ebenfalls durch Thiaminmangel verursacht werden. Daher wurde empfohlen, dass die Bewertung der mit Fedratinib behandelten Personen sowohl neuropsychiatrische als auch kardiologische Beurteilungen während der Thiamin-Supplementierungsphase umfasst.

*Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention in der Studie JAKARTA 2*

<b>Intervention</b>
<b>Behandlungsphase von mindestens 6 Zyklen zu je 28 Tagen<sup>1)</sup></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beginn Tag 1 des ersten Zyklus.</li> <li>• Fedratinib 400 mg einmal täglich (orale Applikation).</li> <li>• Fedratinib wurde auf leeren Magen (eine Stunde vor oder zwei Stunden nach dem Essen) jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit eingenommen.</li> </ul>
<b>Therapieabbruchkriterien<sup>2)</sup></b> Personen in einem der Fedratinib-Arme sollten die Therapie dauerhaft absetzen, wenn folgende Gründe auftraten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inakzeptable Toxizität (siehe unten)</li> <li>• Krankheitsprogression (Auftreten von mindestens einem Kriterium), definiert als:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vergrößerung des Milzvolumens um <math>\geq 25</math> % gemessen mittels MRT/CT im Vergleich zu Baseline;</li> <li>○ leukämische Transformation (<math>\geq 20</math> % Knochenmarksblasten oder Granulozyten-Sarkom);</li> <li>○ Anstieg des Blastenanteils im peripheren Blut auf <math>\geq 20</math> % für mindestens eine Woche.</li> </ul> </li> <li>• Personen, die sich einer Splenektomie unterziehen.</li> <li>• Rezidiv nach den modifizierten IWG-MRT-Kriterien.</li> <li>• Notwendigkeit einer Intervention oder Therapie (vom ärztlichen Prüfpersonal als medizinisch notwendig eingestuft), die durch das Protokoll ausgeschlossen ist.</li> <li>• Nichteinhalten der Behandlung durch die/den Studienteilnehmenden oder freiwilliger Rückzug der Einverständniserklärung.</li> </ul>
<b>Dosiserhöhung während der 6 Zyklen aufgrund unzureichendem Absprechen</b> Im Falle eines fehlenden adäquaten Milzansprechens (Verringerung der Milzgröße um $\geq 50$ % gegenüber Baseline) bestimmt mittels Palpation und in Abwesenheit einer unzumutbaren Medikamententoxizität (z. B. Thrombozytopenie oder Anämie von CTCAE-Grad 4, nicht-hämatologische Toxizität von Grad $\geq 3$ oder periphere Neuropathie von Grad $\geq 2$ ) konnte die Fedratinib-Dosierung nach dem Ende von Zyklus 2 und 4 in 100mg/Tag-Schritten auf bis zu 600 mg/Tag erhöht werden. Trat zu diesem Zeitpunkt ein signifikantes, unerwartetes und/oder nicht spezifiziertes Sicherheitsproblem auf, das das Prüfpersonal daran hinderte, die Dosis zu erhöhen, erfolgte keine Dosisanpassung nach oben.
<b>Dosiserhöhung nach den 6 Zyklen</b> Nach Zyklus 6 durften die Studienteilnehmenden die Dosis, entsprechend dem individuellen Ansprechen und der Verträglichkeit des Studienmedikaments, nach Ermessen des Prüfpersonals (basierend auf dessen klinischer Beurteilung), auf 600 mg/Tag hochtitrieren. Jeder Titrationsschritt belief sich auf 100 mg/Tag. Für die Aufwärts-Titration wurde ein Intervall von $\geq 2$ Behandlungszyklen berücksichtigt.
<b>Dosismodifikation beim Auftreten von Toxizitäten</b> Beim Auftreten einer medikamentösen Toxizität, wurde die Dosierung von Fedratinib unterbrochen oder um 100 mg/Tag heruntertitriert, je nach Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals. Die Dosisstufen konnten maximal zweimal von der 400mg/Tag-Dosis reduziert werden. Wenn eine Dosis für eine Person reduziert wurde und die Toxizität für $\geq 1$ Zyklus behoben war, konnte die Dosisstufe nach Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals um eine Dosisstufe pro Zyklus erhöht werden. Dies konnte wiederholt werden, bis die ursprüngliche Dosisstufe (definiert als die Dosisstufe vor der Dosisreduktion) erreicht wurde. Die Regeln galten für folgende Ereignisse:

### Intervention

- Thrombozytopenie Grad 4 (Thrombozytenzahl  $< 25 \times 10^9/l$ ) oder Neutropenie Grad 4 (ANC  $< 0,5 \times 10^9/l$ ):
  - Dosierung konnte für bis zu 28 Tage ausgesetzt und mit einer niedrigeren Dosis wiederaufgenommen werden (eine Dosisstufe niedriger als die vorherige Dosis wieder), wenn die Werte zu einem Grad  $\leq 2$  (Thrombozytenzahl  $\geq 50 \times 10^9/l$ ; ANC  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ) zurückgingen.
  - Bei Personen, die eine hämatologische Toxizität (Grad 4) aufwiesen und eine Dosisreduktion benötigten, konnte die Dosis nach Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals um 1 Dosisstufe pro Zyklus nach oben titriert werden, sofern die Toxizität für  $\geq 1$  Zyklus behoben war. Wenn jedoch bei der Patientin / dem Patienten ein Wiederauftreten einer hämatologischen Toxizität (Grad 4) auftrat, war keine weitere Aufwärts-Titration der Dosis erlaubt, auch nicht nachdem die Toxizität abgeklungen war.
- Erhöhung von ALT, AST oder Gesamtbilirubin (Grad  $\geq 3$ ): Angaben siehe unten.
- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Verstopfung oder Müdigkeit (Grad  $\geq 3$ ), die nicht auf therapeutische oder unterstützende Maßnahmen innerhalb von 48 Stunden ansprechen: Dosierung konnte für bis zu 14 Tage ausgesetzt und mit einer niedrigeren Dosis wiederaufgenommen werden (eine Dosisstufe niedriger als die vorherige Dosis wieder), wenn die Toxizität auf Grad 1 zurückgeht.
- Jede nicht-hämatologische/nicht-gastrointestinale Toxizität (Grad  $\geq 3$ ) oder periphere Neuropathie (Grad  $\geq 2$ ):
  - Dosierung konnte für bis zu 14 Tage ausgesetzt und mit einer niedrigeren Dosis wiederaufgenommen werden (eine Dosisstufe niedriger als die vorherige Dosis wieder), wenn die Toxizität auf Grad 1 zurückgeht.
  - Bei Personen, die eine nicht-hämatologische Toxizität (Grad 4) aufwiesen und eine Dosisreduktion erforderlich war, war eine anschließende Aufwärts-Titration der Dosis nicht erlaubt. Eine Unterbrechung der Behandlung konnte in Betracht gezogen werden. Wenn bei einer Person eine EKG-Abnormität (Grad 4 und von einem Kardiologen bestätigt) auftrat, wurde die Studienbehandlung abgebrochen.

### Anomalien im Leberfunktionstest

Bei einer Erhöhung von ALT, AST oder Gesamtbilirubin (Grad  $\geq 3$ ), waren die folgenden Dosis- und Überwachungsmodifikationen definiert:

- Die Studienbehandlung musste unterbrochen werden und die Person musste mindestens wöchentlich LFT-Kontrollen durchführen lassen, bis das UE auf Grad  $\leq 1$  zurückgeht. Die Person konnte die Studienbehandlung wiederaufnehmen, nachdem die erhöhten LFT auf Grad  $\leq 1$  zurückgegangen waren. Wenn die Behandlung wiederaufgenommen wurde, wurde bei allen Personen mit den oben genannten Leberwert-Erhöhungen die Dosis um eine Dosisstufe reduziert. Die Überwachung von ALT, AST und Bilirubin (gesamt und direkt) sollte alle 2 Wochen für  $\geq 3$  nachfolgende Behandlungszyklen durchgeführt werden.
- Wenn das Studienmedikament für  $> 14$  Tage unterbrochen wurde (z. B. wenn das UE nicht auf Grad  $\leq 1$  zurückging), sollte die Person die Studienbehandlung abbrechen.
- Nach einer Dosisreduktion aufgrund einer ALT-, AST- oder Gesamtbilirubin-Erhöhung von Grad  $\geq 3$  war keine Dosis-Reskalation erlaubt.
- Wenn die oben genannten Grad  $\geq 3$  Leberwert-Erhöhungen trotz einer Dosisreduktion erneut auftraten (zweite Episode), sollte die Person die Studienbehandlung abbrechen.
- Jede Person, bei der ALT-, AST- oder Gesamtbilirubin-Erhöhungen des Grades 4 auftreten, ohne dass eine andere nachweisbare Ursache (nicht medikamentenbedingt) vorliegt, sollte die Studienbehandlung abbrechen.

### Auftreten von Transfusionsabhängigkeit

Eine Dosisreduktion wurde auch für Personen erwogen, die transfusionsabhängig wurden und zuvor als nicht transfusionsabhängig galten. Im Falle einer Dosisunterbrechung konnte die Dosierung bis zu 28 Tage vor Wiederaufnahme der Fedratinib-Behandlung ausgesetzt werden. Transfusionsabhängigkeit wurde definiert als Erhalt von durchschnittlich  $\geq 2$  Einheiten Erythrozyten-Transfusionen pro Monat über drei Monate (Gale, 2011 [12]).

Wenn Personen die Therapie nach zwei Dosisreduktionen von der 400mg/Tag-Dosis nicht vertragen haben, wurde die Studienbehandlung abgebrochen. Gleiches galt für Personen, bei denen die Toxizität nicht innerhalb einer Zeitspanne abklingt.

<b>Intervention</b>
<b>Nicht erlaubte Begleitmedikation während der Behandlungsphase</b> Entspricht den Angaben zur Studie JAKARTA (siehe Tabelle 4).
<b>Erlaubte Begleitmedikation während der Behandlungsphase</b> Entspricht den Angaben zur Studie JAKARTA (siehe Tabelle 4).
<b>Thiamin-Supplementierungsphase aufgrund des Abbruchs der Studie JAKARTA<sup>3)</sup></b> Entspricht den Angaben in der Studie JAKARTA (siehe Tabelle 4).

<sup>1)</sup> Die Studienteilnehmenden wurden für mindestens 6 Behandlungszyklen zu je 28 Tagen ( $\geq 24$  Wochen) mit 400 mg Fedratinib behandelt. Die Behandlung konnte so lange fortgesetzt werden, so lange die Patientinnen und Patienten von dieser Behandlung profitierten und keine unzumutbaren Toxizitäten auftraten.

<sup>2)</sup> Temporäre Unterbrechung der Behandlung: Nach Abschluss von 6 Behandlungszyklen konnte das Studienmedikament mit Zustimmung der medizinischen Leitung und nach Ermessen des Prüferpersonals für bis zu 4 Wochen ausgesetzt und dann wiederaufgenommen werden, falls ein elektiver chirurgischer Eingriff oder eine andere dazwischenliegende medizinische Erkrankung, die nicht mit dem Studienmedikament Fedratinib in Zusammenhang steht, erforderlich war.

<sup>3)</sup> Nach Bereitstellung zusätzlicher Sicherheits-Analysen von Seiten des pU wurde der „Clinical Hold“ am 18.08.2017 von der FDA aufgehoben.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FDA: U. S. Food and Drug Administration; IWG-MRT: International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment; LFT: Leberfunktionstest; MRT: Magnetresonanztomographie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: Unerwünschtes Ereignis.

## 2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Tabelle 8 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

*Tabelle 8: Zusammenfassung der Endpunktbewertung in den eingeschlossenen Studien JAKARTA und JAKARTA 2*

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU		Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
		JAKARTA	JAKARTA 2	
Gesamtüberleben <sup>1)</sup>	Mortalität	Ja	Ja	Ja
Milzansprechen mittels MRT/CT <sup>2)</sup>	Morbidität	Ja	Ja	Ergänzend <sup>5)</sup>
Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF		Ja	Ja	Ja
Symptomlast mittels MPN-SAF <sup>3)</sup>		Ja	Ja	Ja
Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS		Ja	n. e.	Ja
Brief Fatigue Inventory		Ja	Ja	Ja
Allgemeiner Gesundheitszustand mittels PGIC <sup>4)</sup>		n. e.	Nein	Ja
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen		n. e.	Ja	Ja
Hospitalisierungen		Nein	Nein <sup>6)</sup>	Ergänzend <sup>7)</sup>
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen		Lebensqualität	n. e.	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja	Ja

<sup>1)</sup> In den Studien JAKARTA und JAKARTA 2 wurde aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs keine Auswertung zum Gesamtüberleben in den Studienunterlagen durchgeführt. Der pU reicht mit dem Nutzendossier, Modul 4, Zusatzanalysen für das Gesamtüberleben ein.

<sup>2)</sup> In den Studien JAKARTA und JAKARTA 2 war die Milzansprechrate – definiert als der Anteil Personen mit einer Milzvolumenreduktion um  $\geq 35\%$  gemessen mittels MRT oder CT vom Abdomen zum Ende von Zyklus 6 per verblindetem IRC – der primäre Endpunkt. Zusätzlich zum Ende von Zyklus 6 musste in der Studie JAKARTA eine Bestätigung der Milzansprechrate 4 Wochen ( $\pm 3$  Tage) später (nach Ende von Zyklus 6) mittels MRT oder CT per verblindetem IRC erfolgen.

<sup>3)</sup> Der Endpunkt beinhaltet auch den BFI, welcher allerdings von Seiten des pU separat ausgewertet wurde und deshalb als eigenständiger Endpunkt operationalisiert wird.

<sup>4)</sup> Da der PGIC den allgemeinen Gesundheitszustand abbildet, wird er für die Nutzenbewertung herangezogen und der Endpunktkategorie „Morbidität“ zugeordnet. Gemäß den Angaben des pU wurde der PGIC aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs nicht für die Studie JAKARTA 2 analysiert.

<sup>5)</sup> Die Endpunkte werden aufgrund unklarer Validität ergänzend in der Nutzenbewertung berücksichtigt (siehe Kapitel 2.3.2).

<sup>6)</sup> Daten zur Hospitalisierung liegen nur als Patient Data Listings für die Studie JAKARTA 2 vor. In den Studienunterlagen finden sich darüber hinaus keine Angaben zur Endpunktoptimalisierung und -auswertung.

<sup>7)</sup> Der Endpunkt „Hospitalisierung“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund limitierter Angaben hinsichtlich Endpunktoptimalisierung und der darauf basierenden unklaren Validität ergänzend berücksichtigt (siehe Kapitel 2.3.2).

Abkürzungen: BFI: Brief Fatigue Inventory; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions; IRC: Unabhängiges Bewertungskomitee; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MPN-SAF: Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; MRT: Magnetresonanztomographie; n. e.: nicht erhoben; PGIC: Patient's Global Impression of Change; pU: pharmazeutischer Unternehmer.



## 2.3.1 Mortalität

### Gesamtüberleben

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Dieser Endpunkt wurde in beiden Studien erhoben.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Gesamtüberleben wurde in der Studie JAKARTA definiert als die Zeit zwischen Randomisierung bis zum Tod oder bis Zensurierung, und in der Studie JAKARTA 2 als Zeit zwischen erster Dosis bis zum Tod oder bis Zensurierung. In beiden Studien wurden Personen, die zum Zeitpunkt der Analyse das betreffende Ereignis noch nicht erreicht hatten, zum letzten Zeitpunkt zensuriert, an welchem die Person nachweislich noch am Leben war.

- Erhebungszeitpunkte:
  - JAKARTA: Über den gesamten Behandlungszeitraum. Falls die Studienteilnehmenden nicht in das jeweilige klinische Zentrum gehen konnten, konnte eine telefonische Erfassung durch das ärztliche Prüfpersonal erfolgen. Bei Personen, die die Behandlung vorzeitig abbrachen, erfolgte die Nachbeobachtung ab dem Zeitpunkt des Therapieabbruchs bis zum Tod alle 3 Monate auf Überleben, Fortschreiten der Erkrankung und weitere Krebstherapie.
  - JAKARTA 2: Über den gesamten Behandlungszeitraum. Bei Personen, die die Behandlung vorzeitig abbrachen, erfolgte die Nachbeobachtung auf das Überleben telefonisch ab dem Zeitpunkt des Therapieabbruchs alle 3 Monate bis zu 2 Jahre und nach 2 Jahren alle 6 Monate bis zum Tod.
  - Follow-up Visiten während der Thiamin-Supplementierungsphase: Die Informationen zur Nachbeobachtung werden bis zum Verschwinden oder zur Stabilisierung der neuropsychiatrischen oder kardialen Anzeichen oder Symptome oder bis zum Tod erfasst.
- Auswertung: Sollte in beiden Studien auf Basis der ITT-Population erfolgen. Die a priori definierte Auswertung in den Studienunterlagen erfolgte aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs nicht. Der pU legt Zusatzanalysen für den Datenschnitt 01.05.2013 (JAKARTA) und 07.05.2014 (JAKARTA 2) vor.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Für Personen, die in der Studie JAKARTA ein Cross-over hatten und somit auf 400 mg Fedratinib re-randomisiert wurden, fehlen Angaben zum Studienprozedere, wie u. a. geplante Visiten, Endpunkterhebungen und den Beobachtungszeiten.

Die Studien JAKARTA und JAKARTA 2 wurden aufgrund eines Moratoriums („Clinical Hold“) vorzeitig abgebrochen, nachdem in klinischen Studien mit Fedratinib Verdachtsfälle von Wernicke-Enzephalopathie aufgetreten waren. Aufgrund des Studienabbruchs konnten die Studienteilnehmenden nicht bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache nachverfolgt werden. Eine Bewertung des Gesamtüberlebens innerhalb einer der beiden Studien war nach dem Abbruch der Studien nach Angaben des pU nicht mehr möglich.

#### Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung

des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

#### Validität

Der Endpunkt wird mit dieser Operationalisierung und Auswertung als valide bewertet.

### **2.3.2 Morbidität**

#### **Milzansprechen mittels MRT/CT**

Der Endpunkt „Milzansprechen mittels MRT/CT“ wird in der Nutzenbewertung trotz nicht unmittelbarer Patientenrelevanz und fehlender Surrogatvalidierung ergänzend berücksichtigt. Dieser Endpunkt wurde in beiden Studien erhoben.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

In den Studien JAKARTA und JAKARTA 2 war die Milzansprechrates – definiert als der Anteil Personen mit einer Milzvolumenreduktion um  $\geq 35\%$  gemessen mittels MRT oder CT (CT für Personen, bei denen ein MRT kontraindiziert ist) vom Abdomen zum Ende von Zyklus 6 per verblindetem IRC – der primäre Endpunkt. Zusätzlich zum Ende von Zyklus 6 musste in der Studie JAKARTA, nicht jedoch in der Studie JAKARTA 2, eine Bestätigung der Milzansprechrates 4 Wochen ( $\pm 3$  Tage) später (nach Ende von Zyklus 6) via MRT oder CT per verblindetem IRC erfolgen. Personen ohne eine bestätigte Milzansprechrates (via MRT oder CT per verblindetem IRC) 4 Wochen später, wurden in der Analyse als Non-Responder gewertet (nähere Angaben siehe 2.4.1).

Die Beurteilung der MRT- bzw. CT-Untersuchung erfolgte durch zwei unabhängige Gutachter. Idealerweise sollte dasselbe Gerät bzw. dieselbe Methode bei einer Testperson für alle Untersuchungszeitpunkte genutzt werden. Die Messungen des Milzvolumens von den unabhängigen zwei Gutachtern wurden in beiden Studien gemittelt, um das Milzvolumen für den jeweiligen Zeitpunkt zu bestimmen. Wenn einer der Gutachter den MRT- oder CT-Scan, zu einem bestimmten Erhebungszeitpunkt, als nicht auswertbar<sup>1</sup> beurteilte, wurden die Bewertungen beider Gutachter nicht gemittelt. Diese Situation löst eine Überprüfung durch einen Chief Medical Officer aus, welcher auf Grundlage der Bild- und Messqualität über das geeignete weitere Vorgehen entschied.

In beiden Studien wurde als Baselinewert diejenige MRT- bzw. CT-Untersuchung herangezogen, die innerhalb von 14 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1 durchgeführt wurde. In der Studie JAKARTA war ein Crossover vom Placebo-Arm in einen der aktiven Interventionsarme (siehe Abschnitt 2.2.2) möglich. Für dieses Patientenkollektiv erfolgte keine erneute Baseline-Messung.

Erfolgte während der Erhebungsphase in beiden Studien ein Wechsel der Erhebungsmodalitäten von MRT zu CT (oder umgekehrt), sollten unabhängige Gutachter feststellen, ob dieser Modalitätswechsel die Volumenmessungen beeinflussen könnte. Probleme, die die Volumenmessungen aufgrund von Modalitätswechseln beeinflussen, wurden als Kommentar dokumentiert.

---

<sup>1</sup> Definition „nicht auswertbar“: Wenn das Milzvolumen beim Screening auswertbar ist, aber zu den nachfolgenden Erhebungszeitpunkten, aufgrund einer Operation, schlechter Röntgentechnik oder schlecht definierter Ränder nicht mehr auswertbar ist.

- Erhebungszeitpunkte:
  - JAKARTA: Der Endpunkt wurde mittels MRT oder CT zu Screening (1 bis 28 Tage), Zyklus 4 (Tag 1), Zyklus 6 (Ende vom Zyklus) und EOT (Ende der Behandlung) und alle 6 darauffolgenden Zyklen (d. h. Zyklus 12, 18 usw.) für bis zu 2 Jahre erhoben. Bei Personen, die die Behandlung vorzeitig abbrachen, erfolgte die Nachbeobachtung bzw. Erfassung des Milzansprechens ausschließlich über die Palpation, nicht jedoch mittels MRT/CT.
  - JAKARTA 2: Der Endpunkt wurde mittels MRT oder CT zu Screening (1 bis 28 Tage), Zyklus 4 (Tag 1), Zyklus 6 (Ende vom Zyklus) und EOT und alle 6 darauffolgenden Zyklen für bis zu 2 Jahre erhoben. Bei Personen, die die Behandlung vorzeitig abbrachen, erfolgte die Nachbeobachtung bzw. Erfassung des Milzansprechens ausschließlich über die Palpation, nicht jedoch mittels MRT/CT.
  - Follow-up Visiten während der Thiamin-Supplementierungsphase: Die Erfassung des Milzvolumens mittels MRT oder CT erfolgte während der Thiamin-Supplementierung in beiden Studien nicht. Das Milzvolumen wurde nur noch mittels Palpation untersucht (Follow-up Visite nach 14 bis 33 Tage nach Initiierung der Thiamin-Supplementierung).
- Auswertung: Sollte auf Basis der ITT-Population erfolgen. Der pU legt Auswertungen für den Datenschnitt 01.05.2013 (JAKARTA) und 07.05.2014 (JAKARTA 2) vor.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Es bleibt unklar, ob und wie patientenberichtete Symptome in die Bewertung mittels MRT- und CT-Untersuchung des Milzvolumens einfließen. Für die Studien sollte im Fall dessen, dass ein MRT- oder CT-Scan zu einem bestimmten Erhebungszeitpunkt von einem der zwei Gutachter als nicht auswertbar eingestuft wurde, eine Überprüfung durch einen Chief Medical Officer ausgelöst werden, welcher auf Grundlage der Bild- und Messqualität über das geeignete Vorgehen entscheidet. Hier fehlen Angaben über die möglicherweise Nicht-Berücksichtigung der MRT- oder CT-Scans für die fehlende Mittelung der Gutachten und der damit verbundenen Auswirkungen auf die Analyse. Für Personen, die in der Studie JAKARTA ein Crossover hatten und somit auf 400 mg Fedratinib re-randomiert wurden, fehlen Angaben zum Studienprozedere, wie u. a. geplante Visiten, Endpunkterhebungen und den Beobachtungszeiten. Darüber hinaus erfolgte bei Personen, die die die Behandlung vorzeitig abbrachen, die Nachbeobachtung bzw. Erfassung des Milzansprechens ausschließlich über die Palpation, nicht jedoch mittels MRT/CT.

#### Patientenrelevanz

Das Milzansprechen wurde in den vorliegenden Studien mittels bildgebender Verfahren (MRT/CT) erfasst. Für die vorliegende Bewertung ergibt sich die Patientenrelevanz des Endpunkts nicht unmittelbar, da der Endpunkt ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erhoben wurde.

#### Validität

Der pU adressiert in Modul 4, dass eine Reduktion der Milzgröße die patientenrelevanten Endpunkte, Symptome und das Gesamtüberleben positiv beeinflussen könne: „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. 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“. Damit charakterisiert der pU den Endpunkt selbst als klassischen Surrogatparameter und

folglich wäre die Validität des Surrogats „Reduktion der Milzgröße“ für die oben genannten patientenrelevanten Endpunkte nachzuweisen.

Für die Validierung eines Surrogatendpunkts werden bevorzugt Validierungen auf Basis korrelationsbasierter Verfahren berücksichtigt. Diese Verfahren bedürfen in der Regel einer Metaanalyse von mehreren randomisierten Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden [15]. Entsprechende Auswertungen gehen aus den vom pU vorgelegten Publikationen allerdings nicht hervor. So wird u. a. lediglich beschrieben, dass die Splenomegalie teilweise mit der belastenden Symptomatik der Erkrankung [8] bzw. der Mortalität [28] assoziiert ist, was kein ausreichendes Kriterium für ein valides Surrogat ist. Darüber hinaus referenziert der pU eine retrospektive Studie von Mesa et al. (2006) [19], in welcher Erfahrungen mit der Splenektomie über einen Zeitraum von 30 Jahren dargestellt sind, die den Einfluss verbesserter operativer Techniken, antimikrobieller Mittel und einer aggressiven postoperativen Kontrolle der Thrombozytenzahl auf das Ergebnis untersuchen. Auch hierbei handelt es sich um kein ausreichendes Kriterium für ein valides Surrogat.

In bisherigen Verfahren wurde allerdings in der vorliegenden Indikation eine lang anhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für die Patientin / den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome als patientenrelevant eingeschätzt [13]. Darüber hinaus ist die Symptomatik direkt messbar und wird in der Nutzenbewertung als Endpunkt erhoben. Vor diesem Hintergrund wird der Endpunkt in der vorliegenden Nutzenbewertung als nicht unmittelbar patientenrelevant erachtet, jedoch aufgrund der klinischen Bedeutung in der Myelofibrose-Therapie ergänzend dargestellt.

### **Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF**

Der Endpunkt „Symptomansprechen gemäß modifiziertem MFSAF“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Validierung anhand der eingereichten Unterlagen berücksichtigt. Dieser Endpunkt wurde in beiden Studien erhoben.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Der Endpunkt Symptomansprechen wird in beiden Studien mittels modifizierten MFSAF (Myelofibrosis Symptom Assessment Form) erhoben. Das Symptomansprechen ist definiert als Reduktion (Verbesserung) des Wertes um  $\geq 50\%$  gegenüber Baseline. Die verwendete modifizierte Version umfasst sechs Items:

1. Nachtschweiß
2. Juckreiz (Pruritus)
3. Abdominale Beschwerden
4. Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite
5. Völlegefühl
6. Knochen- oder Muskelschmerzen

Der modifizierte MFSAF wird auf einer 11-Punkte-Skala (0–10) bewertet. Alle Fragen beziehen sich auf den Bezugszeitraum der letzten 24 Stunden und wurden selbständig von den Patientinnen und Patienten in einem elektronischen Tagebuch notiert. Der modifizierte MFSAF wird bewertet, indem die Punktzahlen für jedes der 6 Items addiert werden, und ein Gesamtsymptomwert (TSS) gebildet wird. Der TSS reicht von 0 bis 60 Punkte, wobei höhere Werte eine größere Symptom schwere anzeigen. In der Studie JAKARTA war der TSS-Baseline-Wert definiert als Wert in der

Woche vor der Randomisierung oder in der Woche vor der Bewertung bei Behandlungsbeginn. Für die Studie JAKARTA 2 liegen keine Angaben zur Baseline-Definition vor.

Aus den Bewertungen der einzelnen Symptome an jedem Tag wird ein TSS für eine Woche errechnet. Für jedes einzelne Item und für den TSS wurde nur dann ein wöchentlicher Wert (Wochenmittelwert) berechnet, wenn 5 der 7 erwarteten aufeinanderfolgenden täglichen Bewertungen tatsächlich im elektronischen Tagebuch der Patientin / des Patienten vorhanden waren. Für die selbstständige Durchführung des Fragebogens wurde an jedem Studienstandort eine Person festgelegt, die für die Erfassung dieser Bewertung verantwortlich ist, um die Compliance Patientin / des Patienten zu optimieren und die Vollständigkeit der Daten zu gewährleisten. Gründe für fehlende Daten müssen dokumentiert werden.

- Erhebungszeitpunkte:
  - JAKARTA: Zu Screening (1 bis 28 Tage), Zyklus 1 (Tag 1, Tag 15), Zyklus 2 bis 6 (Tag 1) und Zyklus 6 (Ende vom Zyklus). Bei Personen, die die Behandlung vorzeitig abbrechen, erfolgte keine Nachbeobachtung bzw. Erfassung des Symptomansprechens mittels modifiziertem MFSAF.
  - JAKARTA 2: Zu Screening (1 bis 28 Tage), Zyklus 1 (Tag 1, Tag 15), Zyklus 2 bis 6 (Tag 1) und Zyklus 6 (Ende vom Zyklus). Bei Personen, die die Behandlung vorzeitig abbrechen, erfolgte keine Nachbeobachtung bzw. Erfassung des Symptomansprechens mittels modifiziertem MFSAF.
  - Follow-up Visiten während der Thiamin-Supplementierungsphase: Die Erfassung des Symptomansprechens mittels MFSAF erfolgte während der Thiamin-Supplementierung in beiden Studien nicht.
- Auswertung: Auf Basis der Symptom-Analysepopulation (JAKARTA) und auf der MFSAF-Analysepopulation (JAKARTA 2). Der pU legt Auswertungen für den Datenschnitt 01.05.2013 (JAKARTA) und 07.05.2014 (JAKARTA 2) vor.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Für Personen, die in der Studie JAKARTA ein Cross-over hatten und somit auf 400 mg Fedratinib re-randomisiert wurden, fehlen Angaben zum Studienprozedere, wie u. a. geplante Visiten, Endpunkterhebungen und Beobachtungszeiten. Darüber hinaus erfolgte bei Personen, die die die Behandlung vorzeitig abbrechen, die Nachbeobachtung bzw. Erfassung des Symptomansprechens mittels MFSAF nicht.

#### Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Die patientenberichtete Erfassung der krankheitsspezifischen Symptome einschließlich deren Veränderungen wird als patientenrelevant erachtet.

#### Validität

Die durch die Myelofibrose verursachten Symptome wurden in den Zulassungsstudien mittels modifiziertem MFSAF quantitativ erfasst. Die vom pU verwendete modifizierte Version umfasst 6 Items und basiert auf der ersten Version des Fragebogens, der ursprünglich 20 Items umfasste und der neben den Symptomen der Erkrankung zusätzlich auch die Lebensqualität erfasste [20].

Von Seiten des pU wurden zwei Publikationen für die Validierung des modifizierten MFSAF eingereicht [20], [18]. Bei beiden Publikationen handelt es sich jedoch um Validierungsstudien zu anderen MFSAF-Instrumenten mit einer anderen Anzahl an Items. Die erste Publikation [20] beschreibt die Entwicklung und erstmalige Validierung des Messinstruments zur Erfassung der für die Myelofibrose typischen Symptome. Basierend auf einer Befragung von 34 Personen mit Myelofibrose, darunter Personen mit PMF, Post-PV-MF und Post-ET-MF, zu besonders belastenden Krankheitssymptomen wurde ein 20 Item umfassender Fragebogen entwickelt. Dieser enthält neben der in den Zulassungsstudien verwendeten modifizierten Version weitere inhaltliche Items zu u. a. Sättigungsgefühl und Husten durch Zwerchfellreizung.

Die zweite eingereichte Publikation [18] hat eine modifizierte Version des MFSAF von Mesa et al. (2009) [20] verwendet (siehe Abbildung 3). Dieser umfasst 15 Items und wurde in der offenen Phase-II-Studie zum Wirkstoff Ruxolitinib validiert.

#### Modified MFSAF Administered Serially to 87 Patients With Myelofibrosis in an Open Label Phase 2 Trial of INCB018424

Circle the 1 Number That Describes How Much Difficulty You Have Had With Each of the Following Symptoms During the Past Week

##### Original MFSAF items

General fatigue	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (worst imaginable)
Abdominal pain (and discomfort)	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (worst imaginable)
Inactivity (ability to move and walk around)	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (worst imaginable)
Cough	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (worst imaginable)
Night sweats	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (worst imaginable)
Itching (pruritus)	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (worst imaginable)
Bone pain (diffuse not joint pain or arthritis)	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (worst imaginable)
Fever (>100 F)	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (daily)
Change in appetite/unintentional weight loss (or gain) in past 6 months	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (worst imaginable)
What is your overall quality of life?	(As good as it can be) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (as bad as it can be)

##### Exploratory items

Ability to bend down including to tie shoes	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (worst imaginable)
Altered bowel movement and/or difficult or painful urination	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (worst imaginable)
Body image and hindrance to perform daily activities	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (worst imaginable)
Difficulty sleeping	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (worst imaginable)
Swelling of extremities (arms and legs)	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (worst imaginable)

Abbreviation: MFSAF, Myelofibrosis Symptom Assessment Form.

#### Abbildung 3: Modifizierter MFSAF [18]

Der pU adressiert in Modul 4, dass die verwendete modifizierte Version (6 Items) im Nutzenbewertungsverfahren zu Ruxolitinib 2014 verwendet und durch den G-BA als valides Messinstrument für die Krankheitssymptomatik anerkannt wurde (G-BA, 2014 [13]). In diesem Fall sei angemerkt, dass im damaligen Verfahren die modifizierte Version 2.0 des MFSAF verwendet wurde, welche ursprünglich aus 7 Items besteht. Allerdings wurde das Item „Inaktivität“ nicht als Symptom gewertet, da die Inaktivität per se kein Symptom, sondern die Folge der eigentlichen Symptome darstellt. Somit umfasst der in den vorliegenden Zulassungsstudien verwendete modifizierte MFSAF die gleichen Items wie im damaligen Verfahren. Die Validierung der modifizierten Version erfolgte im

damaligen Verfahren im Rahmen der der eigentlichen Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studie COMFORT-I. Im Rahmen der Dossierbewertung durch das IQWiG wurde die modifizierte Version 2.0 des MFSAF als ausreichend validiert bewertet und der Fragebogen als valides Instrument zur Erfassung der krankheitsspezifischen Symptome herangezogen [16]. Diese Unterlagen wurden für das das vorliegende Dossier nicht eingereicht. Demgegenüber umfassen die vom pU eingereichten Publikationen [18,20] Studien zum vorliegenden Instrument mit einer anderen Itemanzahl.

Vor dem Hintergrund, dass für die vorliegende Nutzenbewertung keine geeigneten Validierungsstudien eingereicht wurden, wird der verwendete Fragebogen mit unklarer Validität bewertet.

### **Symptomlast gemäß MPN-SAF**

Der Endpunkt „Symptomlast gemäß MPN-SAF“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Der Endpunkt beinhaltet auch den Brief Fatigue Inventory (BFI), welcher allerdings von Seiten des pU separat ausgewertet wurde und deshalb als eigenständiger Endpunkt operationalisiert wird (siehe unten). Die Symptomlast mittels MPN-SAF wurde in beiden Studien erhoben.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Der Endpunkt Symptomlast wird in beiden Studien mittels Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF) erhoben, welcher 17 Items zu MPN-assoziierten Symptomen sowie eine Frage zur Gesamt-Lebensqualität umfasst:

1. Völlegefühl
2. Bauchschmerzen
3. Abdominale Beschwerden
4. Inaktivität
5. Probleme mit Kopfschmerzen
6. Konzentrationsprobleme
7. Schwindelgefühl
8. Taubheitsgefühl in den Händen und Füßen
9. Schlaflosigkeit
10. Depression oder betrübtete Stimmung
11. Sexuelle Dysfunktion
12. Husten
13. Nachtschweiß
14. Juckreiz (Pruritus)
15. Knochenschmerzen (keine Gelenkschmerzen oder Arthritis)
16. Fieber (> 37,8 Grad Celsius)
17. Ungewollter Gewichtsverlust in den letzten 6 Monaten
18. Gesamt-Lebensqualität

Der MPN-SAF wird auf einer 11-Punkte-Skala (0–10) bewertet. Höhere Werte weisen dabei auf eine größere Symptomschwere hin. Alle Fragen beziehen sich auf den Bezugszeitraum der letzten Woche, wenn nicht anders in den Items angegeben. Die Fragen wurden von den Patientinnen und Patienten selbstständig ausgefüllt. Die Patientinnen und Patienten sollten den MPN-SAF ausfüllen, bevor andere Beurteilungen durch das Prüfpersonal durchgeführt werden.

- Erhebungszeitpunkte:
  - JAKARTA: Zu Screening (1 bis 28 Tage) und Zyklus 7 (Tag 1). Bei Personen, die die Behandlung vorzeitig abbrechen, erfolgte keine Nachbeobachtung bzw. Erfassung der Symptomlast mittels modifiziertem MPN-SAF.
  - JAKARTA 2: Zu Zyklus 1 (Tag 1), Ende von Zyklus 6, 7 und 13 (Tag 1), EOT und während der 30-Tage-Nachbeobachtungszeit. Bei Personen, die die Behandlung vorzeitig abbrechen, erfolgte keine Nachbeobachtung bzw. Erfassung der Symptomlast mittels modifiziertem MPN-SAF.
  - Follow-up Visiten während der Thiamin-Supplementierungsphase: Die Erfassung der Symptomlast mittels MPN-SAF erfolgte während Thiamin-Supplementierung nicht.
- Auswertung: Sollte auf Basis der ITT-Population erfolgen. Der pU legt Auswertungen für den Datenschnitt 01.05.2013 (JAKARTA) und 07.05.2014 (JAKARTA 2) vor.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Für Personen, die in der Studie JAKARTA ein Cross-over hatten und somit auf 400 mg Fedratinib re-randomiert wurden, fehlen Angaben zum Studienprozedere, wie u. a. geplante Visiten, Endpunkterhebungen und Beobachtungszeiten. Darüber hinaus erfolgte bei Personen, die die Behandlung vorzeitig abbrechen, die Nachbeobachtung bzw. Erfassung der Symptomlast mittels MPN-SAF nicht.

#### Patientenrelevanz

Die patientenberichtete Erfassung der krankheitsspezifischen Symptome einschließlich deren Veränderungen wird als patientenrelevant erachtet.

#### Validität

Der MPN-SAF wurde mit 402 Personen mit Myelofibrose (24 %), essentieller Thrombozythämie (40 %) und Polycythemia Vera (36 %) validiert [25]. Die Korrelation einzelner Items des MPN-SAF mit inhaltlich passenden Skalen des EORTC QLQ-C30 lagen im Bereich 0,52–0,77 [25]. Weiterhin wurde innerhalb dieser Studie in 53 Personen der Fragebogen zu 2 Zeitpunkten erhoben. Die beiden Zeitpunkte lagen 43 bis 257 Tage auseinander und es wurden keine Aussagen über die Stabilität der Erkrankung innerhalb dieses Zeitraums getroffen, sodass die berechneten ICC (-0,068 (Fieber) bis 0,735 (BFI-Score – Fatigue)) nicht als Maßzahl für die Test-Retest-Reliabilität interpretiert werden können [25]. Daten zur Test-Retest-Reliabilität und Änderungssensitivität liegen nicht vor.

#### **Brief Fatigue Inventory**

Der Endpunkt „Brief Fatigue Inventory“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Dieser wurde in beiden Studien erhoben.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Der Fragebogen BFI besteht aus vier Fragen, wobei die vierte Frage aus sechs Subfragen besteht. Die ersten drei Fragen beziehen sich auf die Intensität der Fatigue, während die anderen sechs Fragen sich auf die Auswirkungen von Fatigue (Aktivität, Stimmung, Gehvermögen, Arbeit, Beziehung zu anderen Menschen und Lebensfreude), auf die Fähigkeit der Patientinnen und Patienten ihren Alltag zu bewältigen, fokussieren. Der BFI wird auf einer 11-Punkte-Skala (0–10) bewertet, wobei höhere Werte mit höherer Fatigue-Intensität oder höherer Beeinträchtigung durch Fatigue



verbunden sind. Alle Fragen, bis auf Frage 1, beziehen sich auf den Bezugszeitraum der letzten 24 Stunden; Frage 1 bezieht sich auf den aktuellen Zustand.

Der globale BFI-Score errechnet sich als Mittelwert der neun numerisch skalierten Items. Zur Auswertung müssen mindestens fünf der neun Items beantwortet worden sein.

Die Patientinnen und Patienten sollen den BFI ausfüllen, bevor andere Beurteilungen durch das Prüfpersonal durchgeführt werden.

- Erhebungszeitpunkte:
  - JAKARTA: siehe Endpunkterhebung zum MPN-SAF. Bei Personen, die die Behandlung vorzeitig abbrechen, erfolgte keine Nachbeobachtung bzw. Erfassung der Symptome mittels BFI.
  - JAKARTA 2: siehe Endpunkterhebung zum MPN-SAF. Bei Personen, die die Behandlung vorzeitig abbrechen, erfolgte keine Nachbeobachtung bzw. Erfassung der Symptome mittels BFI.
  - Follow-up Visiten während der Thiamin-Supplementierungsphase: siehe Endpunkterhebung zum MPN-SAF.
- Auswertung: Sollte auf Basis der ITT-Population erfolgen. Der pU legt Auswertungen für den Datenschnitt 01.05.2013 (JAKARTA) und 07.05.2014 (JAKARTA 2) vor.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Für Personen, die in der Studie JAKARTA ein Cross-over hatten und somit auf 400 mg Fedratinib re-randomiert wurden, fehlen Angaben zum Studienprozedere, wie u. a. geplante Visiten, Endpunkterhebungen und Beobachtungszeiten. Darüber hinaus erfolgte bei Personen, die die die Behandlung vorzeitig abbrechen, die Nachbeobachtung bzw. Erfassung der Symptome mittels BFI nicht.

#### Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Der BFI bildet die Fatigue-Symptomatik ab und wird für die Nutzenbewertung herangezogen und der Endpunktkategorie „Morbidity“ zugeordnet.

#### Validität

Die Reliabilität und Validität des BFI wurde bei 305 Personen mit Krebs (davon am häufigsten Lymphom (43 %) und Brustkrebs (10 %)), im ambulanten und stationären Setting, und 290 gesunden Personen untersucht [18]. Es liegt eine Validierung der deutschen Version des BFI an 117 Personen vor [24]. Sowohl die interne Konsistenz als auch die Test-Retest-Reliabilität konnten bestätigt werden. Es zeigte sich eine hohe Konstruktvalidität. Der BFI korrelierte hoch mit den Fatigue-Subskalen des FACT ( $r = -0,88$ ;  $p < 0,001$ ) und des „Profile of Mood States“-Fragebogens ( $r = 0,84$ ;  $p < 0,001$ ). Zudem unterscheidet das Instrument gut zwischen Personen mit stärkerer und schwächerer Ausprägung der Erkrankung gemäß ECOG-PS [18].

Keine Informationen liegen zur Veränderungssensitivität vor. Darüber hinaus sind nur wenige Angaben zur Entwicklung des BFI verfügbar.

Trotz der Einschränkungen hinsichtlich der Informationen zu Fragebogenentwicklung und Validität wird der BFI als geeignet angesehen, valide Aussagen zu patientenrelevanten Effekten für die Nutzenbewertung abzuleiten.

### **Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS**

Der Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Dieser wurde ausschließlich in der Studie JAKARTA erhoben.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes wurde die visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions (EQ-5D-VAS) herangezogen. Die EQ-5D-VAS ist eine Skala von 0 bis 100, auf der die Patientinnen und Patienten ihren Gesundheitszustand einschätzen. Dabei entspricht ein Wert von 0 dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand.

Die Patientinnen und Patienten sollen die EQ-5D-VAS ausfüllen, bevor andere Beurteilungen durch das Prüfpersonal durchgeführt werden.

- Erhebungszeitpunkte: Zu Zyklus 1 (Tag 1), Zyklus 6 (Ende vom Zyklus), EOT und während der 30-Tage-Nachbeobachtungszeit. Bei Personen, die die Behandlung vorzeitig abbrechen, erfolgte keine Nachbeobachtung bzw. Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes mittels EQ-5D-VAS.

Follow-up-Visiten während der Thiamin-Supplementierungsphase: Die Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustands mittels EQ-5D-VAS erfolgte während Thiamin-Supplementierung nicht.

- Auswertung: Sollte auf Basis der ITT-Population erfolgen. Der pU legt Auswertungen für den Datenschnitt 01.05.2013 vor.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Für Personen, die in der Studie JAKARTA ein Cross-over hatten und somit auf 400 mg Fedratinib re-randomiert wurden, fehlen Angaben zum Studienprozedere, wie u. a. geplante Visiten, Endpunkterhebungen und Beobachtungszeiten. Darüber hinaus erfolgte bei Personen, die die die Behandlung vorzeitig abbrechen, die Nachbeobachtung bzw. Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes mittels EQ-5D-VAS nicht.

#### Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Die EQ-5D-VAS bildet den allgemeinen Gesundheitszustand ab und wird für die Nutzenbewertung herangezogen und der Endpunktkategorie „Morbidity“ zugeordnet.

#### Validität

Die EQ-5D-VAS wird als valide und reliabel zur Einschätzung des Gesundheitszustands angesehen.

Es liegen keine Informationen zur MID (Minimal Important Difference) der EQ-5D-VAS bei Patientinnen und Patienten mit Myelofibrose vor. Die vom pU gewählten Schwellenwerte von 7 und

10 Punkten entspricht der in der Literatur beschriebenen Spanne von 7 bis 10 Punkten, welche vom pU vorgelegt wurde [23]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die mittels Querschnittsdaten berechnete Spanne an Werten für eine MID jedoch herangezogen, da der verwendete Anker bereits in vorhergehenden Studien validiert wurde. Es gilt allerdings zu beachten, dass die Verwendung von Querschnittsdaten zur Berechnung von Relevanzschwellen nicht generell akzeptiert werden kann. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass eine intra-individuelle Veränderung der EQ-5D-VAS um 10 Punkte eine klinisch relevante Veränderung bedeutet.

Ein Vergleich zwischen den Studienarmen wäre auf Basis einer Responderanalyse mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite möglich [15]. Diese wurden allerdings von Seiten des pU nicht vorgelegt. Die eingereichten Responderereigniszeitanalysen hinsichtlich einer klinisch relevanten Verbesserung von 7 und 10 Punkten werden in der Nutzenbewertung ergänzend berichtet.

### **Allgemeiner Gesundheitszustand mittels PGIC**

Der Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand mittels PGIC“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Dieser wurde ausschließlich in der Studie JAKARTA 2 erhoben.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Der Patient's Global Impression of Change (PGIC) ist eine Single-Item-Skala zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustands. Im Fokus steht die Aussage: „Seit Beginn der Studie ist mein allgemeiner Gesundheitszustand“: (1) sehr stark verbessert, (2) stark verbessert, (3) geringfügig verbessert, (4) keine Veränderung, geringfügig verschlechtert, (6) stark verschlechtert und (7) sehr stark verschlechtert. Den globalen Eindruck der Verbesserung oder Verschlechterung wird auf einer 7-Punkte-Likert-Skala (von 1 "sehr stark verbessert" bis 7 "sehr stark verschlechtert") bewertet. Die Patientinnen und Patienten sollen den PGIC ausfüllen, bevor andere Beurteilungen durch das Prüfpersonal durchgeführt werden.

- Erhebungszeitpunkte: Zu Zyklus 4 und 6 (Tag 1), Zyklus 6 (Ende vom Zyklus), Zyklus 13 (Tag 1), EOT und während der 30-Tage-Nachbeobachtungszeit erhoben. Bei Personen, die die Behandlung vorzeitig abbrechen, erfolgte keine Nachbeobachtung bzw. Erfassung der Symptome mittels PGIC.

Follow-up-Visiten während der Thiamin-Supplementierungsphase: Die Erfassung der Symptome mittels PGIC während der Thiamin-Supplementierung nicht.

- Auswertung: Sollte auf Basis der ITT-Population erfolgen. Der pU legt Auswertungen für den Datenschnitt 07.05.2014 vor.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Allerdings bleibt unklar, warum der PGIC nicht auch zu Studienbeginn (Zyklus 1, Tag 1) erfasst wurde.

#### Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Die patientenberichtete Erfassung des Gesundheitszustands einschließlich Veränderungen wird als patientenrelevant erachtet.

### Validität

Bei der rückwirkenden Einschätzung einer Veränderung müssen die Befragten in der Lage sein, sowohl ihren gegenwärtigen Zustand als auch ihren Ausgangszustand zu quantifizieren und daraus eine mentale Subtraktion durchzuführen. Hier ist kritisch anzumerken, dass ein möglicher Recall Bias nicht auszuschließen ist. Stattdessen wird bei dieser Abschätzung größtenteils der gegenwärtige Gesundheitszustand erfasst. Dieser Effekt wird umso größer, je länger das Erinnerungsintervall ist. Auch sind Erkrankungen mit hoher Symptomvariabilität besonders anfällig für diese Form der Verzerrung, dem Recall Bias [14,17,21,22].

### **EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen**

Der Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Dieser wurde ausschließlich in der Studie JAKARTA 2 erfasst.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Der QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire – Cancer 30) Version 3.0 der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ist ein generisches Instrument bestehend aus 30 Items zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei Personen mit Krebserkrankungen. Der Fragebogen gliedert sich in

- 5 Funktionsskalen:
  - Physische Funktion (5 Items),
  - Rollenfunktion (2 Items),
  - Emotionale Funktion (4 Items),
  - Kognitive Funktion (2 Items),
  - Soziale Funktion (2 Items),
- 3 Symptomskalen:
  - Fatigue (3 Items),
  - Schmerz (2 Items),
  - Übelkeit und Erbrechen (2 Items) und
- 1 globale Skala zum allgemeinen Gesundheitsstatus / Lebensqualität.
- Zusätzlich umfasst der Fragebogen einzelne Items zu Symptomen (Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Obstipation, Diarrhoe) und zu finanziellen Beeinträchtigungen.

Alle Items werden auf einer 4-Punkte-Likert-Skala gemessen, mit Ausnahme der beiden Items zur Beurteilung der globalen Lebensqualität (Items 29 und 30), die auf einer 7-Punkte-Likert-Skala gemessen werden.

Der EORTC QLQ-C30 bezieht sich auf den Bezugszeitraum der letzten Woche. Gemäß Manual werden der Gesamtscore und die Scores für Funktions-, Symptom- und den anderen Einzelskalen auf eine Skala von 0 bis 100 Punkte transformiert. Höhere Werte auf den Funktionsskalen und der globalen Gesundheitsstatus-/Lebensqualitätsskala bedeuten bessere Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität. Höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. den einzelnen Symptomitems bedeuten schwerere Symptomatik. Die Patientinnen und Patienten sollten den EORTC QLQ-C30 ausfüllen, bevor andere Beurteilungen durch das Prüfpersonal durchgeführt wurden.

- Erhebungszeitpunkte: Zu Zyklus 1 (vor der ersten Dosis) bis Zyklus 6 (Tag 1), Ende von Zyklus 6 und 13 (Tag 1), EOT und während der 30-Tage-Nachbeobachtungszeit.  
Follow-up-Visiten während der Thiamin-Supplementierungsphase: Die Erfassung der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 erfolgte während Thiamin-Supplementierung nicht.
- Auswertung: Auf Basis der EORTC-QLQ-C30-Analysepopulation. Der pU legt Auswertungen für den Datenschnitt 07.05.2014 vor.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung des Endpunkts ist weitgehend nachvollziehbar. Der Unterteilung des Fragebogens in Skalen zur Morbidität und Funktionsskalen für die Lebensqualität wird gefolgt. Gemäß den Angaben im Nutzendossier, Modul 4, wurde die EORTC-QLQ-C30-Analysepopulation gegenüber den Angaben in den Studienunterlagen (siehe Definition in Abschnitt 2.4.2) anders operationalisiert, sodass letztendlich nur Personen berücksichtigt wurden, für die zu Baseline mindestens 15 der 30 Fragen im EORTC QLQ-C30 beantwortet wurden. Eine Rationale hierfür fehlt.

### Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

### Validität

Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein etabliertes und validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptome bei Krebspatientinnen und -patienten [11].

### **Hospitalisierung**

Der Endpunkt „Hospitalisierung“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund limitierter Angaben hinsichtlich Endpunktoptimalisierung und der darauf basierenden unklaren Validität ergänzend berücksichtigt. Dieser wurde in beiden Studien erfasst.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

In der Studie JAKARTA wurden die Hospitalisierungsdaten eigenständig durch die Patientinnen und Patienten berichtet.

Für die Studie JAKARTA 2 liegen keine Angaben zur Endpunktoptimalisierung vor.

- Erhebungszeitpunkte:
  - JAKARTA: Zu Screening (1 bis 28 Tage), Zyklus 1 bis 6 (Tag 1), Zyklus 6 (Ende vom Zyklus), EOT und während der 30-Tage-Nachbeobachtungszeit. Bei Personen, die die Behandlung vorzeitig abbrechen, erfolgte die Nachbeobachtung bzw. Erfassung von Hospitalisierungen nicht.
  - JAKARTA 2: Zu Screening (1 bis 28 Tage), Zyklus 1 bis 6 (Tag 1), Zyklus 6 (Ende vom Zyklus), EOT und während der 30-Tage-Nachbeobachtungszeit. Bei Personen, die die Behandlung vorzeitig abbrechen, erfolgte die Nachbeobachtung bzw. Erfassung von Hospitalisierungen nicht.

- Follow-up-Visiten während der Thiamin-Supplementierungsphase: Die Erfassung von Hospitalisierungen erfolgte während Thiamin-Supplementierung in beiden Studien nicht.
- **Auswertung**: Auf Basis der Sicherheitspopulation. Die Auswertungen für die Studie JAKARTA beziehen sich auf den Datenschnitt vom 01.05.2013; für die Studie JAKARTA 2 liegen nur Daten als Patient Data Listings vor.

### *Bewertung*

Für die Studie JAKARTA 2 liegen in den Studienunterlagen keine Angaben zu Endpunktoptimalisierung und -auswertung vor. Zudem liegen in den Studienunterlagen nur Angaben als Patient Data Listings vor. Eine Beurteilung des Endpunkts ist somit nicht möglich. Auf eine Ergebnisdarstellung für die vorliegende Nutzenbewertung wird verzichtet.

Die Operationalisierung des Endpunkts für die Studie JAKARTA ist nicht eindeutig. Die Erfassung der Hospitalisierung erfolgt durch Auskunft der Studienteilnehmenden. Es bleibt unklar, ab wann bzw. für wie lange die Patientin / der Patient erneut ins Krankenhaus eingewiesen wurde. So kann die Patientin / der Patient beispielsweise am gleichen Tag der Vorstellung im Krankenhaus bereits entlassen werden oder länger im Krankenhaus bleiben. Für Personen, die in der Studie JAKARTA ein Crossover hatten und somit auf 400 mg Fedratinib re-randomisiert wurden, fehlen Angaben zum Studienprozedere, wie u. a. geplante Visiten, Endpunkterhebungen und Beobachtungszeiten. Auch fehlen Angaben, ob Hospitalisierungsdaten nach Therapieabbruch weiterhin erfasst wurden. Zu beachten sind Limitationen bei der Interpretierbarkeit der Ergebnisse aufgrund unterschiedlicher länder- bzw. gesundheitssystemspezifischer Faktoren einer multizentrischen Studie und einer durch die Grunderkrankung bedingten erneuten Hospitalisierung.

### Patientenrelevanz

Hospitalisierungen werden als patientenrelevant eingeschätzt.

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

### Validität

Hospitalisierungen wurden durch das Studienzentrum bei jeder Studienvisite erhoben. Da es sich um eine multizentrische Studie handelt, bleibt unklar, ob regionale Unterschiede bestehen, die zu einer Verzerrung der Anzahl an Hospitalisierungen führen können. Eine Stratifikation der Randomisierung nach Ländern oder Zentren war nicht vorgesehen. Zudem finden sich keine Informationen zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Darüber hinaus sind die oben adressierten methodischen Limitationen zu berücksichtigen. Die Validität des Endpunktes kann abschließend nicht beurteilt werden.

### 2.3.3 Lebensqualität

#### **EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen**

Der Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Dieser wurde ausschließlich in der Studie JAKARTA 2 erfasst.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Zu Erfassung der Lebensqualität wurden die 6 Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

- Physische Funktion (5 Items),
- Rollenfunktion (2 Items),
- Emotionale Funktion (4 Items),
- Kognitive Funktion (2 Items),
- Soziale Funktion (2 Items)

sowie die globale Skala zum allgemeinen Gesundheitsstatus / Lebensqualität herangezogen. Ausführungen zur Operationalisierung siehe Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen“. Höhere Werte auf den Funktionsskalen und der globalen Gesundheitsstatus-/Lebensqualitätsskala bedeuten bessere Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität.

- Erhebungszeitpunkte: siehe Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen“.
- Auswertung: siehe Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen“.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung des Endpunkts ist weitgehend nachvollziehbar. Der Unterteilung des Fragebogens in Skalen zur Morbidität und Funktionsskalen für die Lebensqualität wird gefolgt. Gemäß den Angaben im Nutzendossier, Modul 4, wurde die EORTC-QLQ-C30-Analysepopulation gegenüber den Angaben in den Studienunterlagen (siehe Definition in Abschnitt 2.4.2) anders operationalisiert, sodass letztendlich nur Personen berücksichtigt wurden, für die zu Baseline mindestens 15 der 30 Fragen im EORTC QLQ-C30 beantwortet wurden. Eine Rationale hierfür fehlt. Die Skala „Finanzielle Schwierigkeiten“ wird in die vorliegende Bewertung nicht eingeschlossen, da sie kein Symptom abbildet.

#### Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

#### Validität

Siehe Angaben zur Validität zu den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30. Die fünf Funktionsskalen und die globale Skala des EORTC QLQ-C30 bilden die Lebensqualität ab und werden in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

### 2.3.4 Sicherheit

Die Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen werden in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Dieser Endpunkt wurde in beiden Studien erhoben.

#### Unerwünschte Ereignisse

##### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jegliche unerwünschte medizinische Erscheinung oder Verschlechterung eines Gesundheitszustands einer Person, unabhängig davon, ob das Ereignis in kausalem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation steht.

UE wurden mittels Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 20.1, kodiert. Die Einstufung der Intensität der UE erfolgte unter Verwendung der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute (NCI), Version 4.03.

- Erhebungszeitpunkte:
  - JAKARTA: Vom Zeitpunkt des Screenings (1 bis 28 Tage vor Zyklus 1, Tag 1) bis zur letzten Visite der Nachbeobachtung ca. 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis. Personen, die die Behandlung vorzeitig abbrachen, wurden ab dem Zeitpunkt des Behandlungsabbruchs bis zum Tod alle 3 Monate auf Überleben, Krankheitsprogression und weitere Antikrebstherapien nachbeobachtet.
  - JAKARTA 2: Von Zyklus 1 (Tag 1) bis zur letzten Visite der Nachbeobachtung ca. 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis. Bei Personen, die die Behandlung vorzeitig abbrachen, erfolgte die Nachbeobachtung ausschließlich bezogen auf das Überleben telefonisch ab dem Zeitpunkt des Therapieabbruchs alle 3 Monate bis zu 2 Jahre und nach 2 Jahren alle 6 Monate bis zum Tod.
  - Follow-up-Visiten während der Thiamin-Supplementierungsphase: UE wurden während Thiamin-Supplementierung kontinuierlich bis  $90 \pm 3$  Tage nach Beginn der Thiamin-Supplementierung in beiden Studien erfasst.
- Auswertung: Auf Basis Sicherheitspopulation. Der pU legt Auswertungen für den Datenschnitt 01.05.2013 (JAKARTA) und 07.05.2014 (JAKARTA 2) vor.

#### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

##### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ist jegliches UE, für das Folgendes zutrifft oder das zu Folgendem führt: Tod; unmittelbar lebensbedrohend; benötigt stationäre Hospitalisierung oder Verlängerung einer bereits vorhandenen Hospitalisierung; persistierende oder signifikante Behinderung oder Erwerbsunfähigkeit oder kongenitale Anomalie/Geburtsfehler; ein wichtiges medizinisches Ereignis, das – basierend auf angemessener medizinischer Einschätzung – die Patientin / den Patienten gefährdet und medizinisches oder chirurgisches Eingreifen erfordern könnte, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern.

- Erhebungszeitpunkte: siehe Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“  
Follow-up-Visiten während der Thiamin-Supplementierung: siehe Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“. Zusätzlich wurden die SUE bis zur Auflösung oder Stabilisierung betrachtet.
- Auswertung: siehe Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“



## **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

UESI sind (schwerwiegende oder nicht schwerwiegende) UE, die in einer vordefinierten, im Prüfplan beschriebenen Weise überwacht, dokumentiert und behandelt werden müssen. Folgende UESI waren in den Studienunterlagen präspezifiziert:

- Schwangerschaft;
- Sekundäre Malignome (u. a. AML, MDS, ALL);
- Überdosierung mit der Prüfmedikation;
- Thrombozytopenie (Grad 3 und 4 (Thrombozytenzahl:  $< 25 \times 10^9/l$  [nach CTCAE, v4.03]));
- Anämie (Grad 3 und 4 [nach CTCAE, v4.03]);
- Hyperamylisämie (Grad 3 und 4 [nach CTCAE, v4.03]);
- Hyperlipasämie (Grad 3 und 4 [nach CTCAE, v4.03]);
- ALT, AST oder Gesamtbilirubin erhöht (Grad 3 und 4 [nach CTCAE, v4.03]);
- Entwicklung einer Transfusionsabhängigkeit (definiert als Erhalt von durchschnittlich  $\geq 2$  Einheiten Erythrozyten-Transfusionen/Monat über 3 Monate);
- Herzinsuffizienz jeglichen Grades / Kardiomyopathie;
- Enzephalopathie jeden Grades;
- Verwirrtheit;
- Veränderung des mentalen Zustands;
- Delirium;
- Konvulsionen;
- kognitive Beeinträchtigung;
- Gedächtnisverlust/-beeinträchtigung;
- Amnesie;
- Halluzinationen;
- Neuropathie (einschließlich Sensorik und Motorik);
- Ataxie;
- Nystagmus;
- Anzeichen oder Symptome jeglichen Grades des Verdachts eines Thiaminmangels.

Darüber hinaus ist im Nutzendossier, Modul 4, folgendes UESI post hoc genannt: SMQ „Blutungen“

- Erhebungszeitpunkte: siehe Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“. Zusätzlich wurden die UESI bis zur Auflösung oder Stabilisierung (mindestens 90 Tage keine Veränderung) oder bis zum Tod nachbeobachtet.

Follow-up-Visiten während der Thiamin-Supplementierung: UESI wurden während Thiamin-Supplementierung kontinuierlich bis  $90 \pm 3$  Tage (keine Veränderung im Schweregrad) nach Beginn der Thiamin-Supplementierung erfasst. UESI wurden bis zur Auflösung oder Stabilisierung betrachtet.

- Auswertung: siehe Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist für alle Studien nachvollziehbar. Mit der Initiierung der Thiamin-Supplementierung sollte, unabhängig davon, ob eine Personen bereits vor oder mit der Initiierung der Thiamin-Supplementierung die Behandlung mit Fedratinib abgebrochen hat, die Erhebung der UE bis  $90 \pm 3$  Tage (keine Veränderung im Schweregrad) nach Beginn der Thiamin-Supplementierung erfasst werden. SUE und UESI sollten bis zur Auflösung oder Stabilisierung betrachtet werden.

Für die Studie JAKARTA 2 wurden keine Angaben zur Nachbeobachtung von SUE über die 30 Tage nach der Nachbeobachtung festgelegt.

Für Personen, die in der Studie JAKARTA ein Crossover hatten und somit auf 400 mg Fedratinib re-randomisiert wurden, fehlen Angaben zum Studienprozedere, wie u. a. geplante Visiten, Endpunkterhebungen und Beobachtungszeiten.

### Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

### Validität

Der Endpunkt kann als valide eingeschätzt werden.

## 2.4 Statistische Methoden

### 2.4.1 Studie JAKARTA

Die nachfolgenden Ausführungen der Studie JAKARTA basieren auf dem SAP in der Version 1.0 vom 26.04.2013. Die Randomisierung der ersten Person erfolgte am 10.01.2012, während die letzte Person am 24.09.2012 randomisiert wurde. Die letzte Visite der letzten Person fand am 25.06.2014 statt.

#### Analysepopulation

##### Wirksamkeitspopulation

- Intention-to-Treat (ITT)-Population (N = 192): Umfasst alle randomisierten Personen, 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.
- MFSAF-Analysepopulation (N = 170): Entspricht der ITT-Population mit einem Baselinewert. Alle Analysen, die diese Population verwenden, basieren auf der via IVRS zugeteilten Behandlung.

##### Sicherheitspopulation

- Sicherheitspopulation (N = 191): Umfasst eine Teilmenge der ITT-Population, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten (auch wenn es sich um eine Teildosis handelte). Diese Population wird für die Analyse der Expositions- und Sicherheitsdaten vor dem Crossover-Zeitpunkt herangezogen.
  - Nicht-randomisierte, aber behandelte Personen werden nicht als Teil der Sicherheitspopulation gezählt. Die Sicherheitsdaten für dieses Patientenkollektiv werden separat ausgewertet.
  - Randomisierte Personen, bei denen unklar ist, ob diese die Studienmedikation tatsächlich eingenommen haben, werden in der Sicherheitspopulation gemäß der Behandlungszuteilung berücksichtigt.
- Crossover-Sicherheitspopulation (N = 71): Umfasst alle Personen aus der Placebo-Gruppe, die auf Fedratinib umgestellt wurden. Diese Population wird für die Analyse der Expositions- und Sicherheitsdaten von Fedratinib nach dem Crossover-Zeitpunkt herangezogen.

#### Statistische Analysen

Für die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen war a priori definiert, dass Personen, die ein Crossover hatten und somit in den 400mg-Fedratinib-Arm re-randomisiert wurden, nur vor dem Crossover berücksichtigt werden, sofern nicht anders angegeben.

##### Gesamtüberleben

Von Seiten des pU wurden, aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs, keine Auswertungen für das Gesamtüberleben eingereicht. Auf eine Darstellung der a priori geplanten Analysen wird verzichtet (siehe Abschnitt 2.3.1).

### Milzansprechen mittels MRT/CT

Der Vergleich der Milzansprechraten, Fedratinib 400 mg gegenüber Placebo, erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test zu einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 2,5 %. Die Ansprechraten und die 95%-Konfidenzintervalle (KI) wurden für jeden Behandlungsarm angegeben. Die Unterschiede der Ansprechraten wurden mit einem 97,5%-KI für jeden Fedratinib-Arm gegenüber Placebo angegeben. Die Konfidenzintervalle wurden mittels Approximation der Normalverteilung berechnet.

Für die Auswertung wurden folgende Patientinnen und Patienten als Non-Responder betrachtet:

- Personen ohne valide MRT-/CT-Beurteilung am Ende von Zyklus 6,
- Personen ohne eine valide MRT-/CT-Beurteilung vier Wochen nach dem Ende von Zyklus 6, die zu Zyklus 6 eine Reduktion  $\geq 35$  % im Vergleich zu Baseline aufweisen und
- Personen mit einer Krankheitsprogression vor dem Ende von Zyklus 6.

Zusätzlich wurde die Milzansprechraten ohne eine valide MRT-/CT-Beurteilung bzw. Bestätigung mittels MRT/CT vier Wochen später analog der zuvor beschriebenen Analyse ausgewertet. Hierbei wurden folgende Patientinnen und Patienten als Non-Responder betrachtet:

- Personen ohne valide MRT-/CT-Beurteilung am Ende von Zyklus 6 und
- Personen mit einer Krankheitsprogression vor dem Ende von Zyklus 6.

### *Subgruppenanalyse der Milzansprechraten*

Siehe Tabelle 2.

### Symptomansprechen gemäß modifiziertem MFSAF

Der primäre Vergleich des Symptomansprechens gemäß modifiziertem MFSAF (Verbesserung um  $> 50$  % im TSS), Fedratinib 400 mg gegenüber Placebo, erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test zu einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 2,5 %. Die Symptomansprechraten und die 95%-KI wurden für jeden Behandlungsarm angegeben. Die Unterschiede der Ansprechraten wurden mit einem 97,5%-KI für jeden Fedratinib-Arm gegenüber Placebo angegeben.

Personen ohne einen TSS  $> 0$  zu Baseline wurden für die Analyse der Symptomansprechraten als nicht auswertbar betrachtet. Personen mit fehlendem TSS am Ende von Zyklus 6 oder Krankheitsprogression vor dem Ende von Zyklus 6 wurden als Non-Responder betrachtet.

### Symptomlast mittels MPN-SAF

Die Veränderung von Baseline zu Tag 1 des 7. Zyklus für jede der MPN-SAF-Skalen wird deskriptiv für jedes Symptom bewertet (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Spanne).

### Brief Fatigue Inventory und allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS

Die Auswertung (Veränderung zu Baseline) erfolgte deskriptiv unter der Angabe von Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite. Für die EQ-5D-VAS sollten zusätzlich Mittelwertunterschiede für die Fedratinib-Behandlungsgruppen im Vergleich zu Placebo zu den Zeitpunkten Baseline, Ende von Zyklus 6 und EOT angegeben werden. Der BFI wurde mit dem Fragebogen MPN-SAF erfasst. Nähere Angaben zur Auswertung liegen im SAP nicht vor.

### Hospitalisierungen

Gemäß den Angaben in den Studienunterlagen sind die Analysen der Hospitalisierungsdaten in einem separaten SAP beschrieben. Dieser liegt für die vorliegende Nutzenbewertung nicht vor.

### Sicherheit

Post hoc wurden für das Nutzendossier, Modul 4, Ereigniszeitanalysen für die Sicherheitsendpunkte aufbereitet. Dargestellt wird für jede Behandlungsgruppe jeweils die Anzahl der Personen, die Anzahl und der Anteil der Personen mit mindestens einem Ereignis, Anzahl und Anteil der Personen mit Zensierung sowie die mediane Zeit bis zum Auftreten des jeweiligen UE in Wochen mit 95%-KI. Für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen wird das Hazard 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 Systemorganklasse und Preferred Term). Die UE, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term werden deskriptiv dargestellt (Anzahl und Anteil der Personen mit Ereignis). Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, also aller Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Personen ohne das interessierende UE und Personen mit fehlendem Follow-up wurden zum letzten Zeitpunkt mit verfügbarer Information zensiert.

## **2.4.2 Studie JAKARTA 2**

Die nachfolgenden Ausführungen der Studie JAKARTA 2 basieren auf dem SAP vom 10.04.2013 und der finalen Version vom 11.06.2014 (auf Basis von Protokollamendment 4). Die letzte Visite der letzten Person fand am 07.05.2014 statt.

### **Analysepopulation**

#### Wirksamkeitspopulation

- ITT-Population (N = 97): Umfasst alle Personen, die in die Studie eingeschlossen wurden.
- MFSAF-Analysepopulation (N = 90): Entspricht der ITT-Population mit einem Baselinewert (mindestens 5 der 7 Tageswerte in einer Woche vor der ersten Dosis) und einem Post-Baselinewert (mindestens 5 der 7 Tageswerte in einer Woche in jedem Zyklus).
- EORTC-QLQ-C30-Analysepopulation (N = 90): Umfasst alle Personen, die behandelt wurden und einen Baseline- und mindestens einen Post-Baselinewert hatten.

#### Sicherheitspopulation

Sicherheitspopulation (N = 97): Umfasst eine Teilmenge der ITT-Population, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten (auch wenn es sich um eine Teildosis handelte).

### **Statistische Analysen**

#### Gesamtüberleben

Im SAP liegen keine Angaben zu den a priori geplanten Analysen für das Gesamtüberleben vor.

### Milzansprechen mittels MRT/CT

Die Milzansprechrage wird als Veränderung gegenüber Baseline mit dem 95%-KI angegeben. Allerdings sollte bei Personen mit einem fehlendem Wert am Ende von Zyklus 6 der letzte verfügbare Wert mittels LOCF (Last Observation Carried Forward) imputiert werden. Die Auswertung sollte auf Basis der Per-Protocol-Population durchgeführt werden. Die Milzansprechrage sollte nach Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals zum Versagen der Ruxolitinib-Behandlung (resistent vs. intolerant) und nach Baseline-Thrombozytenzahl ( $< 100$  vs.  $\geq 100$  Giga/l) zusammengefasst werden.

### Symptomansprechen gemäß modifiziertem MFSAF

Die Symptomansprechrage gemäß modifiziertem MFSAF, definiert als Anteil Personen mit Verringerung des TSS um  $\geq 50$  % zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline wird mit dem 95%-KI angegeben. Die Analyse erfolgte in der MFSAF-Analysepopulation.

### Symptomlast mittels MPN-SAF

Gemäß den Angaben in den Studienunterlagen wurden die explorativen Endpunkte nicht ausgewertet. Somit liegen keine Angaben zur statistischen Auswertung vor. Zusatzanalysen wurden mit dem Nutzendossier, Modul 4, eingereicht (nähere Angaben siehe Kapitel 2.3.2).

### EORTC QLQ-C30

Die Auswertung (Veränderung Zyklus 3 zu Baseline) erfolgte deskriptiv unter der Angabe von Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite. Die Analyse erfolgte in der EORTC-QLQ-C30-Analysepopulation.

Für eine Subskala mit mehreren Items gilt: Wenn mindestens 50 % der konstituierenden Items ausgefüllt wurden, wird die Subskala unter Verwendung aller ausgefüllten Items berechnet; wenn weniger als 50 % der konstituierenden Items beantwortet wurden, wird die Subskala als fehlend betrachtet. Mit diesem Auswertungsalgorithmus wird keine der Einzelitem-Subskalen berechnet, wenn sie fehlt. Imputationen von fehlenden Werten sind nicht geplant.

### Brief Fatigue Inventory

Der BFI wurde mit dem Fragebogen MPN-SAF erfasst. Nähere Angaben zur Auswertung beider Endpunkte liegen im SAP nicht vor.

### Hospitalisierungen

Gemäß den Angaben in den Studienunterlagen sind die Analysen der Hospitalisierungsdaten in einem separaten SAP beschrieben. Dieser liegt für die vorliegende Nutzenbewertung nicht vor.

### Sicherheit

Post hoc wurden für das Nutzendossier, Modul 4, Zusatzanalysen für die Sicherheitsendpunkte aufbereitet. In der Studie JAKARTA 2 war eine Dosiserhöhung (Titration) von 400 mg einmal täglich in 100mg-Schritten auf bis zu 600 mg möglich. Diese Dosiserhöhung entspricht nicht der Anwendung von Fedratinib gemäß Fachinformation. Daher werden Personen mit Dosiserhöhung zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung zensiert.

## 2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

### Studie JAKARTA

Tabelle 9: Verzerrungspotential der Studie JAKARTA

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient/in	Verblindung Behandler/in	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studien-ebene
JAKARTA	Ja <sup>1)2)3)4)</sup>	Ja <sup>2)3)</sup>	Unklar <sup>5)6)7)</sup>	Unklar <sup>5)6)7)</sup>	Nein	Nein <sup>8)9)10)11)</sup>	Niedrig

- <sup>1)</sup> Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1 (400 mg Fedratinib, 500 mg Fedratinib, Placebo).
- <sup>2)</sup> Die Randomisierungssequenz wurde zentral über ein IVRS erzeugt. Das IVRS wies jedem Probanden eine eindeutige 9-stellige Probanden-Identifikationsnummer zu, bestehend aus einem 3-stelligen Ländercode, gefolgt von einem 3-stelligen Standortcode und einer sich daran anschließenden dreistelligen Probandennummer.
- <sup>3)</sup> Personen der Placebo-Gruppe hatten die Möglichkeit eines Crossovers zu Fedratinib 400 oder 500 mg (Re-Randomisierung 1:1) vor Ende von Zyklus 6 bei einem Krankheitsprogress oder nach Ende von Zyklus 6 (nähere Informationen siehe Kapitel 2.2.1). Nähere Angaben zur Randomisierungssequenz für die Re-Randomisierung liegen nicht vor. Insgesamt wurden 71 Personen im Placebo-Arm auf Fedratinib 400 mg (n = 35) oder 500 mg (n = 36) re-randomisiert. Von diesen wurden 10 Personen (10,5 %) vor Ende von Zyklus 6 und 61 Personen nach Beendigung von Zyklus 6 re-randomisiert.
- <sup>4)</sup> Die Charakteristika der Studienteilnehmenden zu Baseline sind weitestgehend gleichmäßig über die Behandlungsarme verteilt. Allerdings unterschied sich die mediane Zeit seit der Diagnosestellung, wonach Personen im Fedratinib-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm zu Baseline bereits deutlich länger diagnostiziert waren (43 vs. 28 Monate). Ein geringerer Anteil der Personen im 400mg-Fedratinib-Arm hatte einen Hochrisikostatus (40,6 %) im Vergleich zum Placebo-Arm (52,1 %). Ein höherer Anteil der Personen im 400mg-Fedratinib-Arm hatte zu Beginn der Behandlung einen ECOG-PS von 0 (42,7 %) im Vergleich zum Placebo-Arm (32,3 %). Der mediane Ausgangswert des TSS war in der Placebo-Gruppe niedriger (12,4 %) als in der 400mg-Fedratinib-Gruppe (15,3 %). Ein höherer Anteil der Personen im 400mg-Fedratinib-Arm hatte zuvor Hydroxycarbonsäure (71,9 %) im Vergleich zum Placebo-Arm (56,3 %) erhalten.
- <sup>5)</sup> Sowohl Studienteilnehmende, das Prüfpersonal als auch der Sponsor waren verblindet. Das Protokoll erlaubte die Entblindung im Notfall (um dem Studienteilnehmenden eine unmittelbare und notfallmäßige Behandlung zukommen zu lassen) oder für regulatorische Berichtszwecke (beim Auftreten einer vermuteten unerwarteten schwerwiegenden unerwünschten Reaktion, kurz SUSAR). Es liegen in den Studienunterlagen keine Angaben vor, ob eine Notfall-Entblindung auftrat bzw. bei wie vielen Personen diese auftrat.
- <sup>6)</sup> Im Falle einer Re-Randomisierung von Placebo in einen der Interventionsarme, erfolgte eine teilweise Entblindung für die Studienteilnehmenden, das Prüfpersonal und für den Sponsor. Ausschließlich die Dosis blieb für alle verblindet.
- <sup>7)</sup> Die Studienteilnehmenden wurden am Ende von Zyklus 6 für die Analysen des primären Wirksamkeitseindpunkts am 01.05.2013, nach der Datenbanksperrung, entblindet.
- <sup>8)</sup> Für Personen, die in der Studie JAKARTA ein Crossover hatten und somit auf 400 mg Fedratinib re-randomisiert wurden, fehlen Angaben zum Studienprozedere, wie u. a. geplante Visiten, Endpunkterhebungen und Beobachtungszeiten.
- <sup>9)</sup> Es sind zahlreiche Kriterien für Dosis- und Überwachungsmodifikationen beschrieben. Es ist möglich, dass die Verblindung bei Eintreten der Therapiemodifikationen und zusätzlichen Untersuchungen nicht vollständig aufrechterhalten werden konnte. Dosismodifikationen (Dosisreduktion und -unterbrechung) wurden vermehrt im 400mg-Fedratinib-Arm berichtet (siehe Tabelle 12). Die mediane Expositionsdauer war zwischen den Studienarmen für die 6 Behandlungszyklen vergleichbar (jeweils 24 Wochen). Personen mit mindestens einer Dosisreduktion wurden vermehrt im Fedratinib-Arm als im Placebo-Arm beobachtet (20,8 vs. 6,3 %). Gleiches gilt für Personen mit einer Dosisunterbrechung von mindestens 7 aufeinanderfolgenden Tagen (15,6 vs. 5,3 %).
- <sup>10)</sup> Es konnte kein SAP für die Post-hoc-Analysen, die für das Nutzendossier, Modul 4, durchgeführt wurden, identifiziert werden. Es ist unklar, warum die Methodik der Post-hoc-Analysen von den primär geplanten Analysen bei der Berechnung der relativen Effektmaße hinsichtlich der Berücksichtigung der Crossover-Personen abweicht. Zudem ist nicht klar, wie die Crossover-Personen in den Modellen berücksichtigt wurden.
- <sup>11)</sup> Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen (nähere Informationen siehe 2.2.1). Die letzte Fedratinib-Verabreichung erfolgte am 02.12.2013.

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; IVRS: Interactive Voice Response System; SAP: Statistischer Analyseplan; TSS: Gesamtsymptomscore.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für die Studie JAKARTA als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 10 dargestellt.

**Tabelle 10: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie JAKARTA**

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Gesamtüberleben	Unklar <sup>6)</sup>	Ja <sup>1)</sup>	Nein	Nein <sup>2)3)4)</sup>	Niedrig
Milzansprechen mittels MRT/CT	Unklar <sup>6)</sup>	Ja <sup>1)</sup>	Nein	Nein <sup>3)4)5)</sup>	Niedrig
Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF	Unklar <sup>6)</sup>	Ja <sup>7)</sup>	Nein	Ja <sup>3)4)8)9)</sup>	Hoch
Symptomlast mittels MPN-SAF	Unklar <sup>6)</sup>	Ja <sup>1)</sup>	Nein	Ja <sup>3)4)8)9)10)</sup>	Hoch
Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS	Unklar <sup>6)</sup>	Ja <sup>1)</sup>	Nein	Ja <sup>3)4)8)9)11)</sup>	Hoch
Brief Fatigue Inventory	Unklar <sup>6)</sup>	Ja <sup>1)</sup>	Nein	Ja <sup>3)4)8)9)12)</sup>	Hoch
Hospitalisierungen	Unklar <sup>6)</sup>	Ja <sup>13)</sup>	Nein	Ja <sup>3)4)14)</sup>	Hoch
Unerwünschte Ereignisse	Unklar <sup>6)</sup>	Ja <sup>13)</sup>	Nein	Nein <sup>3)4)</sup>	Niedrig

<sup>1)</sup> ITT-Population (n = 192) umfasst alle randomisierten Personen, die die Einverständniserklärung unterzeichnet haben.

<sup>2)</sup> Aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs und dem damit verbundenen kurzen Follow-up seit Randomisierung von 568 Tagen (95%-KI: [550; 603]) im 400mg-Fedratinib-Arm und 580 Tagen (95%-KI: [546; 609]) im Placebo-Arm, wurden gemäß den Angaben des pU, die a priori definierten Analysen für das Gesamtüberleben nicht durchgeführt. Post hoc wurden Effektschätzer auf Basis der Sicherheitspopulation (n = 191), nicht jedoch für die ITT-Population, für das Nutzendossier, Modul 4, eingereicht.

<sup>3)</sup> Gemäß den Studienunterlagen werden bei den Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen nur Daten vor dem Crossover berücksichtigt, sofern nicht anders angegeben. Insgesamt wurden 71 Personen im Placebo-Arm auf Fedratinib 400 mg (n = 35) oder 500 mg (n = 36) re-randomisiert. Von diesen wurden 10 Personen (10,5 %) vor Ende von Zyklus 6 und 61 Personen nach Beendigung von Zyklus 6 re-randomisiert.

<sup>4)</sup> Für Personen, die in der Studie JAKARTA ein Crossover hatten und somit auf 400 mg Fedratinib re-randomisiert wurden, fehlen Angaben zum Studienprozedere, wie u. a. geplante Visiten, Endpunkterhebungen und Beobachtungszeiten.

<sup>5)</sup> Für das Nutzendossier, Modul 4, legt der pU post hoc Effektschätzer für den primären Endpunkt (Milzvolumenreduktion  $\geq 35$  %) vor. Hierbei wurden Personen mit fehlenden Werten als Non-Responder gewertet (NRI). Es wird davon ausgegangen das, analog zur Primäranalyse, die gleichen Kriterien für die Non-Responder herangezogen wurden (siehe 2.4.1).

<sup>6)</sup> Die Studienteilnehmenden wurden am Ende von Zyklus 6 für die Analysen des primären Wirksamkeitsendpunkts am 01.05.2013, nach der Datenbanksperrung, entblindet. Das Protokoll erlaubte die Entblindung im Notfall (um Studienteilnehmenden eine unmittelbare und notfallmäßige Behandlung zukommen zu lassen) oder für regulatorische Berichtszwecke (beim Auftreten einer vermuteten unerwarteten schwerwiegenden unerwünschten Reaktion, kurz SUSAR). Im Falle einer Re-Randomisierung von Placebo in einen der Interventionsarme, erfolgte eine teilweise Entblindung für die Studienteilnehmenden, das Prüfpersonal und für den Sponsor. Ausschließlich die Dosis blieb für alle verblindet.

<sup>7)</sup> Die Auswertung erfolgte auf Basis der Symptom-Analysepopulation (n = 170): Entspricht der ITT-Population mit einem Baselinewert (mindestens 5 der 7 Tageswerte in einer Woche). Zu Baseline wurden nur Personen berücksichtigt, die einen TSS von > 0 zu Baseline aufwiesen (Fedratinib: 89 Personen, Placebo: 81 Personen).

<sup>8)</sup> Für das Nutzendossier, Modul 4, legt der pU Post-hoc-Analysen vor, die Personen mit einem Crossover berücksichtigen (MMRM, ANCOVA). Das entspricht einem Anteil von 10,5 %, die vor Ende von Zyklus 6 in einen der Interventionsarme wechselten. Unklar ist, wie viele Personen in den 400mg-Fedratinib-Arm wechselten. Zudem geht aus den Angaben im Nutzendossier, Modul 4, nicht hervor, wie die re-randomisierten Personen in die Modelle gingen.

<sup>9)</sup> Bei Personen, die die Behandlung vorzeitig abbrachen, erfolgte keine Nachbeobachtung bzw. Erfassung der Symptomatik.

<sup>10)</sup> Die Symptomlast mittels MPN-SAF wurde für die ITT-Population ausgewertet. In der Interventions- und Placebo-Gruppe wurde zum Ende von Behandlungszyklus 6 (in den Studienunterlagen angegeben als Zyklus 7, Tag 1) die Rücklaufquote von > 70 % für alle Items nicht erreicht.

<sup>11)</sup> In der Placebo-Gruppe lag zum Ende von Behandlungszyklus 6 die Rücklaufquote bei 54,2 %. Zudem ist zu berücksichtigen, dass der Endpunkt erst mit Protokollamendment 3 (20.11.2012) hinzugefügt wurde. Die Randomisierung der ersten Person in die Studie erfolgte allerdings bereits am 10.01.2012, während die letzte Person am 24.09.2012 randomisiert wurde. Aus den Studienunterlagen ist nicht ersichtlich, weshalb zu Baseline von der Mehrheit im Fedratinib- und Placebo-Arm Daten zur



Verfügung standen (91 Personen Fedratinib-Arm, 88 Personen Placebo-Arm), wenn dieser Endpunkt erst später in den Studienplan integriert wurde.

- <sup>12)</sup> Fatigue mittels BFI wurde für die ITT-Population ausgewertet. Für den durchschnittlichen Gesamtscore wurden zum Ende von Behandlungszyklus 6 (in den Studienunterlagen angegeben als Zyklus 7, Tag 1) in keiner der Behandlungsgruppen eine Rücklaufquote von > 70 % erreicht (Fedratinib: 63 von 96 Personen (65,6 %), Placebo: 39 von 96 Personen (40,6 %)).
- <sup>13)</sup> Die Sicherheitspopulation umfasst eine Teilmenge der ITT-Population (N = 192), die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten, auch wenn es sich um eine Teildosis handelt (N = 191). Eine Person, die in die Placebo-Gruppe randomisiert wurde, verstarb vor Behandlungsbeginn.
- <sup>14)</sup> Die Erfassung der Hospitalisierung erfolgt durch Auskunft der Studienteilnehmenden. Es bleibt unklar, ab wann bzw. für wie lange eine Patientin / ein Patient erneut ins Krankenhaus eingewiesen wurde. So kann diese/dieser bspw. am gleichen Tag der Vorstellung im Krankenhaus bereits entlassen werden oder länger im Krankenhaus bleiben. Für Personen, die in der Studie JAKARTA ein Crossover hatten und somit auf 400 mg Fedratinib re-randomisiert wurden, fehlen Angaben zum Studienprozedere, wie u. a. geplante Visiten, Endpunkterhebungen und Beobachtungszeiten. Auch fehlen Angaben, ob Hospitalisierungsdaten nach Therapieabbruch weiterhin erfasst wurden.

Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; BFI: Brief Fatigue Inventory; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MPN-SAF: Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; MRT: Magnetresonanztomographie; NRI: Non-Responder-Imputation; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TSS: Gesamtsymptomscore.

## **Studie JAKARTA 2**

Bei der Studie JAKARTA 2 handelt es sich um eine einarmige, unkontrollierte Studie. Es wird daher von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

### 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

Von Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung sind die pivotalen Zulassungsstudien JAKARTA (Personen, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind) und JAKARTA 2 (Personen, die zuvor mit Ruxolitinib behandelt wurden). Beide Studien wurden vorzeitig am 18.11.2013 abgebrochen.

#### 3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

##### 3.1.1 Studie JAKARTA

Es wurden 351 Personen gescreent. Im Anschluss an die 28-tägige Screeningphase wurden letztendlich 289 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und eine der 3 Behandlungsgruppen zugeordnet (400 mg Fedratinib: n = 96; 500 mg Fedratinib: n = 97; Placebo: n = 96). Eine Person, die in die Placebo-Gruppe randomisiert wurde, verstarb vor Behandlungsbeginn. Für die Nutzenbewertung ist die Behandlungsgruppe mit 500 mg Fedratinib nicht bewertungsrelevant, da die Dosis nicht den Angaben in der Fachinformation entspricht [3]. Vor diesem Hintergrund wird auf eine Ergebnisdarstellung der Behandlungsgruppe mit 500 mg Fedratinib verzichtet.

Zum Zeitpunkt des vorzeitigen Studienabbruchs am 18.11.2013, aufgrund des „Clinical Hold“ durch die FDA (U. S. Food and Drug Administration) am 15.11.2013, hatten alle Personen entweder die ersten 6 Behandlungszyklen abgeschlossen oder die Behandlung zuvor dauerhaft abgebrochen. Insgesamt beendeten 75 von 96 Personen (78,1 %) im 400mg-Fedratinib-Arm und 61 von 96 Personen (63,5 %) im Placebo-Arm alle 6 Behandlungszyklen. Die Mehrzahl der Personen brach die Behandlung vor Beendigung der 6 Behandlungszyklen aufgrund von UE ab (400 mg Fedratinib: n = 13; Placebo: n = 8).

Insgesamt wurden 71 Personen im Placebo-Arm auf Fedratinib 400 mg (n = 35) oder 500 mg (n = 36) re-randomisiert. Von diesen wurden 10 Personen (10,5 %) vor Ende von Zyklus 6 und 61 Personen nach Beendigung von Zyklus 6 re-randomisiert.

Zum Zeitpunkt des vorzeitigen Studienabbruchs erhielten noch 51 von 96 Personen 400 mg Fedratinib und 26 von 96 Personen 400 mg Fedratinib, die von Placebo auf Fedratinib re-randomisiert wurden. Die letzte Fedratinib-Gabe erfolgte am 02.12.2013, die letzte Visite der letzten Person war am 25.06.2014<sup>2</sup>.

Die mediane Beobachtungsdauer lag bei 568 Tagen (95%-KI: [550; 603]) im 400mg-Fedratinib-Arm und bei 580 Tagen (95%-KI: [546; 609]) im Placebo-Arm.

---

<sup>2</sup> Entsprechend der letzten Visite der letzten Person, standen für alle Personen Informationen über die 90-tägigen Thiamin-Supplementierungsphase zur Verfügung.

Tabelle 11: Allgemeine Angaben für die Studie JAKARTA

Studie JAKARTA Allgemeine Angaben	400 mg Fedratinib	Placebo
Randomisierte Personen (ITT-Population <sup>1)</sup> ), n (%)	96 (100)	96 (100)
Sicherheitspopulation <sup>2,3)</sup> , n (%)	96 (100)	95 (99,0)
Personen, die die 6 Behandlungszyklen beendeten, n (%)	75 (78,1)	61 (63,5)
Personen, die die Behandlung mit Fedratinib oder Placebo <sup>4)</sup> vorzeitig, d. h. vor Zyklus 6, abbrachen (Sicherheitspopulation), n (%)	21 (21,9)	24 (25,3) <sup>5)</sup>
Aufgrund von UE	13 (13,5)	8 (8,4)
Non-Compliance	1 (1,0)	0
Krankheitsprogression	1 (1,0)	4 (4,2)
Andere Gründe <sup>6)</sup>	6 (6,3)	12 (12,6)
Personen, die die Behandlung mit Fedratinib oder Placebo <sup>4)</sup> vorzeitig, d. h. bezogen auf die gesamte Behandlungsdauer, abbrachen (ITT-Population), n (%)	96 (100)	96 (100)
Aufgrund von UE	26 (27,1)	8 (8,3)
Non-Compliance	1 (1,0)	0
Krankheitsprogression	6 (6,3)	4 (4,2)
Andere Gründe <sup>7)</sup>	63 (65,5)	13 (13,5) <sup>3)</sup>
Personen, die re-randomisiert wurden, n (%)	-	71 (74,7)
Re-Randomisierung nach Beendigung von Zyklus 6 wechselten	-	61 (64,2)
Re-Randomisierung vor Ende von Zyklus 6 wechselten	-	10 (10,5)
Re-Randomisierung von Placebo zu Fedratinib, n (%)	-	71 (74,7)
400 mg Fedratinib	-	35 (49,3) <sup>8)</sup>
500 mg Fedratinib	-	36 (50,7) <sup>8)</sup>
Personen, die zusätzlich nach Re-Randomisierung von Placebo zu 400 mg Fedratinib die Behandlung mit Fedratinib vorzeitig abbrachen, n (%)	35 (100)	-
Aufgrund von UE	6 (17,1)	-
Krankheitsprogression	0	-
Andere Gründe <sup>9)</sup>	29 (82,9)	-
Follow-up-Population für Thiamin-Supplementierungsphase <sup>10)</sup> , n (%)	71 (74,0)	63 (65,6)
Beobachtungsdauer in Tagen, Median [95%-KI]	568 [550; 603]	580 [546; 609]

<sup>1)</sup> ITT-Population (n = 192): Umfasst alle randomisierten Personen, die die Einverständniserklärung unterzeichnet haben.

<sup>2)</sup> Sicherheitspopulation (n = 191): Umfasst eine Teilmenge der ITT-Population, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten (auch wenn es sich um eine Teildosis handelte).

<sup>3)</sup> Eine Person, die in den Placebo-Arm randomisiert wurde, verstarb vor Behandlungsbeginn.

<sup>4)</sup> Umfasst Personen im Placebo-Arm ohne Crossover.

<sup>5)</sup> Insgesamt beendeten 61 von 96 Personen (63,5 %) die 6 Behandlungszyklen, von diesen brachen 24 Personen (25,3 %) die Behandlung mit Placebo vorzeitig, d. h. vor Behandlungszyklus 6 ab. Das entspricht insgesamt einer Anzahl von 85 Personen, für die Daten vorliegen. Unklar ist, was mit den restlichen 12 Personen ist.

<sup>6)</sup> Andere Gründe umfassen das Zurückziehen der Einverständniserklärung (400 mg Fedratinib: n = 0, Placebo: n = 5), eigener Wunsch (400 mg Fedratinib: n = 2, Placebo: n = 4) und andere Gründe (400 mg Fedratinib: n = 4, Placebo: n = 3). „Andere Gründe“ sind ausschließlich als Patient Data Listings aufgeführt.

<sup>7)</sup> Andere Gründe umfassen das Zurückziehen der Einverständniserklärung (400 mg Fedratinib: n = 0, Placebo: n = 5), eigener Wunsch (400 mg Fedratinib: n = 2, Placebo: n = 4) und andere Gründe (400 mg Fedratinib: n = 61, Placebo: n = 4). Der häufigste "andere Grund" für einen dauerhaften Behandlungsabbruch nach Ende von Zyklus 6 war der vorzeitige Studienabbruch durch den pU.

<sup>8)</sup> Eigene Berechnung. Prozentangaben beziehen sich auf die Population n = 71.

<sup>9)</sup> Der häufigste "andere Grund" für einen dauerhaften Behandlungsabbruch nach dem Crossover war der vorzeitige Studienabbruch durch den pU.

<sup>10)</sup> Follow-up-Population (n = 134): Umfasst Personen, die mindestens einer Dosis der Studienbehandlung ausgesetzt waren und Thiamin erhielten.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: Unerwünschtes Ereignis.

### Protokollabweichungen

Protokollabweichungen wurden bei 11 Personen (11,5 %) im 400mg-Fedratinib-Arm und bei 13 (13,5 %) im Placebo-Arm registriert. Alle berichteten Abweichungen führten nicht zum Ausschluss von Personen aus den Analysen.

Bei 6 Personen (6,3 %) im 400mg-Fedratinib-Arm und 3 (3,1 %) im Placebo-Arm kam es zu Fehlern bei der Re-Randomisierung aufgrund von Fehlern auf Standortebene. So erhielten 3 Personen, die in den Placebo-Arm randomisiert wurden, auch nach Zyklus 6, und damit nach der Re-Randomisierung, weiterhin Placebo.

Weitere Protokollabweichungen umfassten u. a. Abweichungen der Behandlung gemäß der IVRS-Zuteilung (400 mg Fedratinib: n = 0, Placebo: n = 2) sowie Abweichungen im Einschlusskriterium der Serumamylase oder -lipase > 1,5 ULN (400 mg Fedratinib: n = 3, Placebo: n = 4) sowie Abweichungen im Ausschlusskriterium einer Vorgeschichte einer chronischen Lebererkrankung (jeweils eine Person je Behandlungsarm).

### Angaben zur Exposition

Angaben zur Expositionsdauer sind Tabelle 12 (während der 6 Behandlungszyklen und über den gesamten Studienzeitraum) und Tabelle 13 (für die Crossover-Population) zu entnehmen.

Tabelle 12: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation für die Studie JAKARTA; Sicherheitspopulation

Studie JAKARTA Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation	400 mg Fedratinib N = 96	Placebo N = 95
<b>Expositionsdauer – bis zu 6 Zyklen<sup>1)</sup></b>		
Anzahl Personen-Monate <sup>2)</sup>	485,6	426,0
<i>Dauer der Exposition<sup>3)</sup> (Wochen)</i>		
MW (SD)	22,0 (6,1)	19,5 (7,4)
Median (min; max)	24 (1,0; 30,1)	24 (1,7; 26,4)
<i>Anzahl an beendeten Zyklen, n (%)</i>		
3 Zyklen	89 (92,7)	80 (84,2)
6 Zyklen	79 (82,3)	61 (64,2)
<i>Personen mit mindestens einer Dosisreduktion, n (%)</i>		
Reduktion um genau eine Dosisstufe	20 (20,8)	6 (6,3)
Reduktion um genau zwei Dosisstufen	12 (12,5)	6 (6,3)
Reduktion um mehr als zwei Dosisstufen	7 (7,3)	0
	1 (1,0)	0
Personen mit einer Dosisunterbrechung für mindestens 7 aufeinanderfolgende Tage, n (%)	15 (15,6)	5 (5,3)
<b>Expositionsdauer – gesamter Behandlungszeitraum<sup>1)</sup></b>		
Anzahl Personen-Monate <sup>2)</sup>	1148,6	432,3
<i>Dauer der Exposition<sup>3)</sup> (Wochen)</i>		
MW (SD)	52,0 (25,9)	19,8 (7,9)
Median (min; max)	62,1 (1,0; 91,9)	24,0 (1,7; 43,7)
<i>Anzahl an beendeten Zyklen, n (%)</i>		
3 Zyklen	89 (92,7)	80 (84,2)
6 Zyklen	79 (82,3)	61 (64,2)
12 Zyklen	62 (64,6)	0
18 Zyklen	29 (30,2)	0

<b>Studie JAKARTA</b> <b>Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation</b>	<b>400 mg Fedratinib</b> <b>N = 96</b>	<b>Placebo</b> <b>N = 95</b>
<i>Personen mit mindestens einer Dosisreduktion, n (%)</i>	56 (58,3)	6 (6,3)
Reduktion um genau eine Dosisstufe	44 (45,8)	6 (6,3)
Reduktion um genau zwei Dosisstufen	11 (11,5)	0
Reduktion um mehr als zwei Dosisstufen	1 (1,0)	0
<i>Personen mit einer Dosisunterbrechung für mindestens 7 aufeinanderfolgende Tage, n (%)</i>	22 (22,9)	5 (5,3)

<sup>1)</sup> Für den Behandlungsarm (400 mg) wurden nur die Personen berücksichtigt, die ursprünglich in diesen Behandlungsarm randomisiert wurden. Für die Personen, die in den Placebo-Arm randomisiert wurden, werden nur die Daten vor dem Crossover berücksichtigt.

<sup>2)</sup> Gesamtzahl der Monate unter der jeweiligen Behandlung für alle Personen in jedem Behandlungsarm.

<sup>3)</sup> Die Expositionsdauer wurde definiert als: Datum der letzten Dosis – Datum der ersten Dosis (unabhängig von ungeplanten Unterbrechungen) + 1.

Abkürzungen: MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

*Tabelle 13: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation für die Studie JAKARTA; Crossover-Sicherheitspopulation*

<b>Studie JAKARTA</b> <b>Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation</b>	<b>400 mg Fedratinib<sup>1)</sup></b> <b>N = 35</b>
<b>Expositionsdauer</b>	
Anzahl Personen-Monate <sup>2)</sup>	341,0
<i>Dauer der Exposition<sup>3)</sup> (Wochen)</i>	
MW (SD)	42,4 (14,9)
Median (min; max)	43,9 (2,7; 68,0)
<i>Anzahl an beendeten Zyklen, n (%)</i>	
3 Zyklen	33 (94,3)
6 Zyklen	32 (91,4)
12 Zyklen	16 (45,7)
18 Zyklen	0
<i>Personen mit mindestens einer Dosisreduktion, n (%)</i>	26 (74,3)
Reduktion um genau eine Dosisstufe	25 (71,4)
Reduktion um genau zwei Dosisstufen	1 (2,9)
Reduktion um mehr als zwei Dosisstufen	0
<i>Personen mit einer Dosisunterbrechung für mindestens 7 aufeinanderfolgende Tage, n (%)</i>	4 (11,4)

<sup>1)</sup> Für den Behandlungsarm (400 mg) wurden nur die Personen berücksichtigt, die von Placebo in den 400mg-Fedratinib-Arm wechselten.

<sup>2)</sup> Gesamtzahl der Monate unter der jeweiligen Behandlung für alle Personen in jedem Behandlungsarm.

<sup>3)</sup> Die Expositionsdauer wurde definiert als: Datum der letzten Dosis – Datum der ersten Dosis (unabhängig von ungeplanten Unterbrechungen) + 1.

Abkürzungen: MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

### Demographische und krankheitsspezifische Charakteristika

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation sind Tabelle 14 zu entnehmen. Die Angaben beziehen sich primär auf die ITT-Population, sofern nicht anders in den Fußnoten angegeben.

Das Patientenkollektiv in beiden Studienarmen war zu Baseline im Median über 60 Jahre. Während mehr als die Hälfte der Studienteilnehmenden im Fedratinib-Arm  $\leq 65$  Jahre alt waren, waren dies im Placebo-Arm weniger als die Hälfte (63,5 vs. 45,8 %). In beiden Studienarmen wurden mehrheitlich Personen mit PMF eingeschlossen ( $\geq 60$  %), gefolgt von Post-PV-MF ( $\geq 25$  %) und Post-ET-MF ( $\geq 10$  %). Die Mehrzahl der Personen in beiden Studienarmen hatte einen Fibrosegrad 2 und 3 und wies konstitutionelle Symptome auf.

Allerdings unterschied sich die mediane Zeit seit der Diagnosestellung, wonach Personen im Fedratinib-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm zu Baseline bereits deutlich länger diagnostiziert waren (43 vs. 28 Monate). Ein geringerer Anteil der Personen im 400mg-Fedratinib-Arm hatte einen Hochrisikostatus (40,6 %) im Vergleich zum Placebo-Arm (52,1 %). Ein höherer Anteil der Personen im 400mg-Fedratinib-Arm hatte zu Beginn der Behandlung einen ECOG-PS von 0 (42,7 %) im Vergleich zum Placebo-Arm (32,3 %). Der mediane Ausgangswert des TSS war in der Placebo-Gruppe niedriger (12,4 %) als in der 400mg-Fedratinib-Gruppe (15,3 %). Ein höherer Anteil der Personen im 400mg-Fedratinib-Arm hatte zuvor Hydroxyharnstoff erhalten (71,9 %) im Vergleich zum Placebo-Arm (56,3 %).

Tabelle 14: Charakterisierung der Studie JAKARTA; ITT- bzw. Sicherheits-Population

Studie JAKARTA Merkmal	400 mg Fedratinib N = 96	Placebo N = 96
<b>Demographische Charakteristika (ITT-Population)</b>		
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
weiblich	42 (43,8)	41 (42,7)
männlich	54 (56,3)	55 (57,3)
<i>Alter (Jahre)</i>		
MW (SD)	62,9 (9,6)	64,9 (9,5)
Median (min; max)	63,0 (39; 86)	66,0 (27; 85)
<i>Altersgruppe, n (%)</i>		
$\leq 65$ Jahre	61 (63,5)	44 (45,8)
$> 65$ Jahre	35 (36,5)	52 (54,2)
$\leq 75$ Jahre	86 (89,6)	90 (93,8)
$> 75$ Jahre	10 (10,4)	6 (6,3)
<i>Ethnie (genetisch), n (%)</i>		
weiß	86 (89,6)	90 (93,8)
asiatisch	8 (8,3)	5 (5,2)
schwarz	1 (1,0)	1 (1,0)
andere <sup>1)</sup>	1 (1,0)	0
<i>Region, n (%)</i>		
West-Europa	36 (37,5)	50 (52,1)
Ost-Europa	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 Regionen	12 (12,5)	9 (9,4)

<b>Studie JAKARTA Merkmal</b>	<b>400 mg Fedratinib N = 96</b>	<b>Placebo N = 96</b>
<i>Körpergewicht zu Baseline (kg)</i>		
n	94	91
MW (SD)	69,4 (12,1)	68,6 (14,5)
Median (min; max)	69,0 (45,0; 102,5)	66,3 (45,2; 115,1)
<i>Körpergröße zu Baseline (cm)</i>		
n	93	94
MW (SD)	169,3 (9,3)	167,7 (9,7)
Median (min; max)	169,0(150,0; 192,0)	167,3 (144,8; 188,0)
<b>Krankheitsspezifische Charakteristika (ITT-Population, sofern nicht anders angegeben)</b>		
<i>Myelofibrose-Klassifikation<sup>2)</sup></i>		
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)
<i>Zeit seit Myelofibrose-Diagnose (Monate)</i>		
MW (SD)	68,5 (73,6)	54,2 (69,1)
Median (min; max)	43,0 (0,8; 310,6)	28,3 (0,2; 412,5)
<i>Risikostatus<sup>3)</sup>, n (%)</i>		
Intermediärrisiko-2	57 (59,4)	46 (47,9)
Hochrisiko	39 (40,6)	50 (52,1)
<i>JAK2-Mutationsprofil, n (%)</i>		
Wildtyp	30 (31,3)	32 (33,3)
Mutiert	62 (64,6)	59 (61,5)
Fehlend	4 (4,2)	5 (5,2)
<i>Fibrosegrad<sup>4)</sup>, n (%)</i>		
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)
<i>Konstitutionelle Symptome<sup>5)</sup>, n (%)</i>		
Ja	73 (76,0)	70 (72,9)
Nein	23 (24,0)	26 (27,1)
<i>ECOG-PS, n (%)</i>		
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)
<i>TSS<sup>6)</sup></i>		
n	91	85
MW (SD)	17,6 (13,5)	14,7 (12,0)
Median (min; max)	15,3 (0,0; 57,0)	12,4 (0,0; 52,7)
<i>Vorbehandlung mit Hydroxyharnstoff, n (%)</i>		
Ja	69 (71,9)	54 (56,3)
nein	27 (28,1)	42 (43,8)
<i>Milzvolumen (MRT/CT) zu Baseline (ml)</i>		
n	94	91
MW (SD)	2754,7 (1353,3)	2927,7 (1483,8)
Median (min; max)	2652,0 (316; 6430)	2660,0 (662; 7911)

<b>Studie JAKARTA Merkmal</b>	<b>400 mg Fedratinib N = 96</b>	<b>Placebo N = 96</b>
<i>Milzgröße<sup>7)</sup> zu Baseline (cm)</i> n MW (SD) Median (min; max)	96 16,1 (7,5) 16,0 (5; 40)	95 16,4 (7,0) 17,0 (5;40)
<i>Milzgröße<sup>7)</sup> größer als 10 cm, n (%)</i> Ja Nein	68 (70,8) 28 (29,2)	71 (74,0) 25 (26,0)
<i>Erythrozyten-Transfusionsabhängigkeit<sup>8)</sup>, n (%)</i> Ja Nein	8 (8,3) 88 (91,7)	6 (6,3) 90 (93,8)
<i>Hämoglobin (g/dl)</i> n <sup>9)</sup> MW (SD) Median (min; max)	96 10,9 (2,2) 10,7 (4,8; 16,8)	95 10,3 (2,4) 10,1 (4,5; 17,1)
<i>Hämoglobin ≤ 10 g/dl</i> n <sup>9)</sup> Ja Nein	96 33 (34,4) 63 (65,6)	95 47 (49,5) 48 (50,5)
<i>Thrombozytenzahl (× 10<sup>9</sup>/l)</i> n <sup>9)</sup> MW (SD) Median (min; max)	96 286,2 (227,1) 220,5 (31,0; 1155,0)	95 260,7 (204,9) 187,0 (51,6; 1075,0)
<i>Thrombozytenzahl, n (%)</i> n <sup>9)</sup> < 50 × 10 <sup>9</sup> /l 50–100 × 10 <sup>9</sup> /l ≥ 100 × 10 <sup>9</sup> /l	96 1 (1,0) 13 (13,5) 82 (85,4)	95 0 18 (18,9) 77 (81,1)
<i>Leukozytenzahl (× 10<sup>9</sup>/l)</i> n <sup>9)</sup> MW (SD) Median (min; max)	96 19,2 (19,7) 12,2 (1,6; 112,5)	95 21,4 (22,9) 13,7 (1,7; 159,7)
<i>Leukozytenzahl (≥ 25 × 10<sup>9</sup>/l), n (%)</i> n <sup>9)</sup> Ja Nein	96 23 (24,0) 73 (76,0)	95 30 (31,6) 65 (68,4)
<i>ANC (× 10<sup>9</sup>/l)<sup>9)</sup></i> n <sup>9)10)</sup> MW (SD) Median (min; max)	95 32,9 (194,6) 8,6 (0,7; 1904,0) <sup>11)</sup>	93 13,4 (14,9) 7,9 (0,9; 102,7)
<i>Lymphozytenzahl (× 10<sup>9</sup>/l)<sup>9)</sup></i> n <sup>9)10)</sup> MW (SD) Median (min; max)	95 2,1 (2,1) 1,4 (0,2; 13,5)	91 2,1 (2,2) 1,6 (0,2; 15,0)
<i>Blasten im peripheren Blut (≥ 1 %), n (%)</i> n <sup>9)10)</sup> Ja Nein	94 52 (55,3) 42 (44,7)	93 50 (53,8) 43 (46,2)



<b>Studie JAKARTA Merkmal</b>	<b>400 mg Fedratinib N = 96</b>	<b>Placebo N = 96</b>
<i>ALT (IU/l)</i> n <sup>9)</sup> MW (SD) Median (min; max)	96 22,0 (13,6) 18,5 (2;74)	95 18,7 (13,9) 15,0 (5; 108)
<i>ALP (IU/l)</i> n <sup>9)</sup> MW (SD) Median (min; max)	96 140,9 (97,1) 116,0 (29; 571)	95 148,5 (109,6) 109,0 (37; 719)
<i>AST (IU/l)</i> n <sup>9)10)</sup> MW (SD) Median (min; max)	96 29,5 (18,6) 26,0 (6; 174)	95 25,0 (11,7) 22,0 (8; 84)
<i>Bilirubin (µmol/l)</i> n <sup>9)</sup> MW (SD) Median (min; max)	96 16,5 (9,0) 14,0 (7; 50)	95 16,6 (8,9) 15,0 (4; 56)
<i>Kreatinin (µmol/l)</i> n <sup>9)</sup> MW (SD) Median (min; max)	96 80,4 (25,0) 75,1 (40;178)	95 83,3 (30,4) 79,6 (35; 184)
<i>LDH zu Baseline (IU/l)</i> n <sup>9)10)</sup> MW (SD) Median (min; max)	95 1092,2 (892,7) 763,0 (238; 4597)	94 964,1 (699,1) 732,5 (264; 4403)
<i>LDH zu Baseline (&gt; 5 × ULN), n (%)</i> n <sup>9)</sup> Ja	96 18 (18,8)	95 13 (13,7)
<i>Frühere Myelofibrose-Therapien</i> Ja Nein	77 (80,2) 19 (19,8)	63 (65,6) 33 (34,4)
<i>Anzahl frühere Myelofibrose-Therapien</i> n 1 2 ≥ 3	76 <sup>12)</sup> 59 (77,6) 6 (7,9) 11 (14,5)	63 45 (71,4) 11 (17,5) 7 (11,1)

<sup>1)</sup> Nicht in den Patient Data Listings spezifiziert.

<sup>2)</sup> Klassifikation gemäß WHO-Kriterien (2008) und IWG-MRT-Kriterien.

<sup>3)</sup> Klassifikation gemäß modifizierten IWG-MRT-Kriterien [9].

<sup>4)</sup> Klassifikation gemäß europäischem Konsensus zur Einteilung der Knochenmarksfibrose [27].

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

<sup>6)</sup> Ermittelt mit dem modifizierten MFSAF; Mittelwert der täglichen Gesamtscores über eine Woche (mind. fünf der sieben Erhebungen) aus folgenden sechs Items: Nachtschweiß, Juckreiz, Abdominale Beschwerden, Völlegefühl, Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite, Muskel-/Knochenschmerzen.

<sup>7)</sup> Ermittelt über Palpation.

<sup>8)</sup> Transfusionsabhängigkeit wurde definiert als mind. 2 Einheiten Erythrozyten-Transfusionen pro Monat über drei Monate [12].

<sup>9)</sup> Sicherheitspopulation der Studie JAKARTA (n = 191).

<sup>10)</sup> Nicht für alle Personen der Sicherheitspopulation lagen Daten zu Baseline vor. N entspricht in diesem Fall der Anzahl an Personen in der Sicherheitspopulation, für die Daten zu Baseline vorlagen.

<sup>11)</sup> Nach Angaben des pU in den Studienunterlagen handelt es sich um eine falsche Eingabe eines Wertes bei einer Person, weshalb es zu dieser auffällig breiten Spanne kommt.

<sup>12)</sup> Nach den Angaben des pU in den Studienunterlagen, erhielten 77 von 96 Personen eine frühere Myelofibrose-Therapie. Angaben zur Anzahl vorheriger Myelofibrose-Therapien liegen allerdings nur für 76 Personen vor.

Abkürzungen: ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; AST: Aspartat-Aminotransferase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; ITT: Intention-to-Treat; IWG-MRT: International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment; JAK: Janus-assoziierte Kinase; LDH: Laktatdehydrogenase; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MRT: Magnetresonanztomographie; MW: Mittelwert; PMF: Primäre Myelofibrose; Post-ET-MF: Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose; Post-PV-MF: Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung; TSS: Gesamtsymptomscore; ULN: Oberer Normwert; WHO: Weltgesundheitsorganisation.

## Begleitmedikation

Die Begleitmedikation bei mindestens 40 % der Studienpopulation in der Studie JAKARTA sind in Tabelle 15 für die ITT-Population und in Tabelle 16 für die Follow-up-Population während der Thiamin-Supplementierungsphase abgebildet.

Tabelle 15: Begleitmedikation bei mindestens 40 % in einem der Behandlungsarme in der Studie JAKARTA; ITT-Population

Studie JAKARTA Begleitmedikation ATC Therapiegebiet	400 mg Fedratinib N = 96 n (%)	Placebo N = 96 n (%)
<b>Jegliche Begleitmedikation<sup>1)</sup></b>	<b>93 (96,9)</b>	<b>92 (95,8)</b>
<b>Verdauungstrakt und Stoffwechsel</b>	83 (86,5)	70 (72,9)
Medikamente für säurebedingte Störungen	50 (52,1)	46 (47,9)
Medikamente für funktionelle gastrointestinale Störungen	43 (44,8)	26 (27,1)
<b>Blut und blutbildende Organe</b>	61 (63,5)	55 (57,3)
Antithrombotische Wirkstoffe	44 (45,8)	48 (50,0)
<b>Herzkreislaufsystem</b>	55 (57,3)	57 (59,4)
<b>Muskel-Skelett-System</b>	59 (61,5)	56 (58,3)
Antigichtpräparate	46 (47,9)	46 (47,9)
<b>Nervensystem</b>	56 (58,3)	49 (51,0)
Analgetika	44 (45,8)	39 (40,6)
<b>Antinfektiva zur systemischen Anwendung</b>	54 (56,3)	46 (47,9)
Antibakterielle Mittel zur systemischen Anwendung	53 (55,2)	45 (46,9)

<sup>1)</sup> Begleitmedikationen sind alle Behandlungen, die die Patientin / der Patient gleichzeitig mit der Studienbehandlung erhält, von der ersten Einnahme der Studienbehandlung bis zur letzten Studienbehandlung + 30 Tage.

Abkürzungen: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; ITT: Intention-to-Treat.

*Tabelle 16: Begleitmedikation bei mindestens 40 % in einem der Behandlungsarme während der Thiamin-Supplementierungsphase in der Studie JAKARTA; Follow-up-Population*

<b>Studie JAKARTA</b> <b>Begleitmedikation (Thiamin-Supplementierungsphase)</b> <b>ATC</b> Therapiegebiet	<b>400 mg Fedratinib</b> <b>N = 71</b> n (%)	<b>Placebo</b> <b>N = 63</b> n (%)
<b>Jegliche Begleitmedikation<sup>1)</sup></b>	<b>65 (91,5)</b>	<b>58 (92,1)</b>
<b>Verdauungstrakt und Stoffwechsel</b>	52 (73,2)	38 (60,3)
Medikamente für säurebedingte Störungen	26 (36,5)	24 (38,1)
<b>Blut und blutbildende Organe</b>	33 (46,5)	29 (46,0)
<b>Herzkreislaufsystem</b>	34 (47,9)	30 (47,6)
<b>Muskel-Skelett-System</b>	33 (46,5)	31 (49,2)

<sup>1)</sup> Begleitmedikamente sind diejenigen, die die Patientin / der Patient ab dem späteren Zeitpunkt (31 Tage nach der letzten Fedratinib-Dosis, Beginn der Nachbeobachtungszeit) bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit eingenommen hat.

Abkürzungen: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch.

### Folgetherapien

Die Folgetherapien bei mindestens 15 % der Studienpopulation in der Studie JAKARTA sind in Tabelle 17 für die ITT-Population und in Tabelle 18 für die Follow-up-Population während der Thiamin-Supplementierungsphase abgebildet.

Für die Folgetherapien auf Basis der ITT-Population (siehe Tabelle 17) ist nicht klar, auf welchen Zeitraum sich diese Angaben beziehen. Es ist unklar ob sich der Beginn nach der Behandlung auf die 6 Behandlungszyklen bezieht und bis wann die Nachbeobachtung der Folgetherapien erfolgte.

*Tabelle 17: Folgetherapien bei mindestens 15 % in einem der Behandlungsarme in der Studie JAKARTA; ITT-Population*

<b>Studie JAKARTA</b> <b>Folgetherapien</b> <b>ATC</b> Therapiegebiet	<b>400 mg Fedratinib</b> <b>N = 96</b> n (%)	<b>Placebo</b> <b>N = 96</b> n (%)
<b>Jegliche Folgetherapie<sup>1)</sup></b>	<b>41 (42,7)</b>	<b>36 (37,5)</b>
<b>Antineoplastische und immunmodulierende Medikamente</b>	41 (42,7)	34 (35,4)
Antineoplastische Medikamente	41 (42,7)	34 (35,4)

<sup>1)</sup> Folgetherapien umfassen alle Medikamente mit Beginn nach der Behandlung. Es ist unklar ob sich der Beginn nach der Behandlung auf die 6 Behandlungszyklen bezieht und bis wann die Nachbeobachtung der Folgetherapien erfolgte.

Abkürzungen: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen; ITT: Intention-to-Treat;

*Tabelle 18: Folgetherapien bei mindestens 15 % in einem der Behandlungsarme während der Thiamin-Supplementierungsphase in der Studie JAKARTA; Follow-up-Population*

<b>Studie JAKARTA</b> <b>Folgetherapien (Thiamin-Supplementierungsphase)</b> <b>ATC</b> Therapiegebiet	<b>400 mg Fedratinib</b> <b>N = 71</b> n (%)	<b>Placebo</b> <b>N = 63</b> n (%)
<b>Jegliche Folgetherapie<sup>1)</sup></b>	<b>31 (43,7)</b>	<b>24 (38,1)</b>
<b>Antineoplastische und immunmodulierende Medikamente</b>	31 (43,7)	22 (34,9)
Antineoplastische Medikamente	31 (43,7)	21 (33,3)

<sup>1)</sup> Folgetherapien sind diejenigen, die die Patientin / der Patient ab dem späteren Zeitpunkt (31 Tage nach der letzten Fedratinib-Dosis, Beginn der Nachbeobachtungszeit) bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit eingenommen hat.

Abkürzungen: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch.

### 3.1.2 Studie JAKARTA 2

Es wurden gemäß Modul 4, Nutzendossier, 127 Personen gescreent, von denen letztendlich 97 in die Studie eingeschlossen und mit 400 mg Fedratinib behandelt wurden.

Zum Zeitpunkt des vorzeitigen Studienabbruchs, aufgrund des „Clinical Hold“ durch die FDA am 15.11.2013, befanden sich noch 63 Personen unter der Therapie mit 400 mg Fedratinib. Die letzte Fedratinib-Gabe erfolgte am 10.12.2013, die letzte Visite der letzten Person war am 07.05.2014.

Die Follow-up-Population in der Thiamin-Supplementierungsphase umfasste 81 Personen (83,5 %), von denen 65 adäquat nachbeobachtet wurden. Die restlichen 16 Personen waren nicht Teil dieser Population, weil sie entweder vor der Thiamin-Supplementierungsphase starben (11 Personen) oder sich nicht für die Einnahme von Thiamin entschieden und eine Nachbeobachtung verweigerten (5 Personen).

*Tabelle 19: Allgemeine Angaben für die Studie JAKARTA 2*

<b>Studie JAKARTA 2</b>	<b>400 mg Fedratinib</b>
Personen, die in die Studie eingeschlossen und mit Fedratinib behandelt wurden (ITT-Population <sup>1)</sup> , Sicherheitspopulation <sup>2)</sup> , n (%)	97 (100)
Personen, die in die Studie eingeschlossen und nicht mit Fedratinib behandelt wurden, n (%)	0
Personen, die die Behandlung mit Fedratinib, abbrechen, n (%)	97 (100)
Aufgrund von UE	18 (18,6)
Non-Compliance	0
Krankheitsprogression	6 (6,2)
Andere Gründe <sup>3)</sup>	73 (75,3)
Follow-up-Population für die Thiamin-Supplementierungsphase <sup>4)</sup> , n (%)	81 (83,5)
Exponiert gegenüber Thiamin und adäquat nachverfolgt <sup>5)</sup>	65 (67,0)
Exponiert gegenüber Thiamin, aber unvollständig nachverfolgt <sup>6)</sup>	16 (16,5)
Beobachtungsdauer in Monaten, Median [95%-KI]	6,0 [k. A.] <sup>7)</sup>

<sup>1)</sup> ITT-Population (N = 97): Umfasst alle Personen, die in die Studie eingeschlossen wurden.

<sup>2)</sup> Sicherheitspopulation (N = 97): Umfasst eine Teilmenge der ITT-Population, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten (auch wenn es sich um eine Teildosis handelte).

<sup>3)</sup> Andere Gründe umfassen den Abbruch der Studie durch den Sponsor (n = 63), eigener Wunsch (n = 3) und andere Gründe bei jeweils einer Person (z. B. Allogene Stammzelltransplantation, Wunsch der/des Studienteilnehmenden aufgrund Verschlechterung der Lebensqualität).

- <sup>4)</sup> Die Follow-up-Population in der Thiamin-Supplementierungsphase umfasst Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und Thiamin als Supplementierung erhalten haben.
- <sup>5)</sup> Alle Personen, bei denen mit Thiamin begonnen wurde und bei denen entweder ein 90-Tage-Sicherheits-Follow-up durchgeführt wurde oder alle Sicherheits-Follow-up-Visiten bis zum Tod durchgeführt wurden.
- <sup>6)</sup> Alle Personen, bei denen mit Thiamin begonnen wurde aber entweder kein 90-Tage-Sicherheits-Follow-up durchgeführt wurde oder bei denen die letzte Sicherheits-Follow-up-Visite bis zum Tod fehlte.
- <sup>7)</sup> Angaben aus dem Nutzendossier, Modul 4. In den Studienunterlagen liegen keine Angaben vor.
- Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis;

### Protokollabweichungen

Protokollabweichungen wurden bei 4 von 97 Personen (4,1 %) registriert. Alle berichteten Abweichungen führten nicht zum Ausschluss von Personen aus den Analysen. Die am häufigsten aufgetretene Protokollabweichung umfasste Abweichungen im Ausschlusskriterium (n = 3 Personen): ANC < 1,0 × 10<sup>9</sup>/l, Thrombozytenzahl < 50 × 10<sup>9</sup>/l, Serumkreatinin > 1,5 × ULN oder Serumamylase und -lipase > 1,5 × ULN.

### Angaben zur Exposition

Angaben zur Expositionsdauer sind Tabelle 20 zu entnehmen. Die mediane Expositionsdauer mit 400 mg Fedratinib betrug 24,4 Wochen.

*Tabelle 20: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation für die Studie JAKARTA 2; Sicherheitspopulation*

<b>Studie JAKARTA 2 Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation</b>	<b>400 mg Fedratinib N = 97</b>
<i>Dauer der Exposition</i> <sup>1)</sup> (Wochen)	
MW (SD)	28,1 (17,8)
Median (min; max)	24,4 (0,7; 79,4)
<i>Verabreichte Zyklen</i> <sup>2)</sup>	
MW (SD)	7,3 (4,4)
Median (min; max)	6,0 (1,0; 20,0)
0–3 Zyklen, n (%)	17 (17,5)
> 3–6 Zyklen, n (%)	32 (33,0)
> 6–9 Zyklen, n (%)	25 (25,8)
> 9–12 Zyklen, n (%)	9 (9,3)
> 12 Zyklen, n (%)	14 (14,4)
<i>Maximale Dosis, n (%)</i>	
400 mg	64 (66,0)
500 mg	17 (17,5)
600 mg	15 (15,5)
800 mg <sup>3)</sup>	1 (1,0)
Personen mit mindestens einer Dosisreduktion, n (%)	38 (39,2)
Reduktion um genau eine Dosisstufe	21 (21,6)
Reduktion um genau zwei Dosisstufen	13 (13,4)
Reduktion um mehr als zwei Dosisstufen	4 (4,1)
Personen mit einer Dosisunterbrechung für mindestens 7 aufeinanderfolgende Tage, n (%)	25 (25,8)

<sup>1)</sup> Die Expositionsdauer wurde definiert als: (Datum der letzten Dosis – Datum der ersten Dosis + 1) / 7.

<sup>2)</sup> Ein Zyklus wird gezählt, wenn die Person mindestens eine (auch partielle) Dosis von Fedratinib erhalten hat.

<sup>3)</sup> Eine Person erhielt an Tag 8 von Zyklus 4 eine Gesamtdosis von 800 mg anstelle von 400 mg Fedratinib. Dies wurde als versehentliche Überdosierung gemeldet, woraufhin Fedratinib für einen Tag unterbrochen wurde. Die Überdosierung wurde auch als UE von besonderem Interesse erfasst.

Abkürzungen: MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis.

### Demographische und krankheitsspezifische Charakteristika

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation sind Tabelle 21 zu entnehmen. Die Angaben beziehen sich primär auf die ITT-Population.

Die Studienpopulation war im Median (min; max) 67,0 Jahre (38; 83) alt. Die Mehrheit (79,4 %) der Personen hatte  $\geq 2$  vorherige Krebstherapien, und 13,4 % der Personen  $\geq 4$  vorherige Krebstherapien erhalten. Alle 97 Personen, die in die Studie aufgenommen wurden, hatten zuvor eine Behandlung mit Ruxolitinib erhalten.

Tabelle 21: Charakterisierung der Studie JAKARTA 2; ITT-Population.

Studie JAKARTA 2 Merkmal	400 mg Fedratinib N = 97
<b>Demographische Charakteristika</b>	
<i>Geschlecht, n (%)</i> weiblich männlich	44 (45,4) 53 (54,6)
<i>Alter (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	66,5 (8,14) 67,0 (38; 83)
<i>Altersgruppe, n (%)</i> $\leq 65$ Jahre $> 65$ Jahre $\leq 75$ Jahre $> 75$ Jahre	41 (42,3) 56 (57,7) 84 (86,6) 13 (13,4)
<i>Ethnie (genetisch), n (%)</i> kaukasisch/weiß asiatisch schwarz oder afroamerikanisch	92 (94,8) 4 (4,1) 1 (1,0)
<i>Region, n (%)</i> West-Europa Ost-Europa Nordamerika Asien Südamerika Andere Regionen	k. A.
<i>Körpergewicht zu Baseline (kg)</i> n MW (SD) Median (min; max)	96 73,6 (12,9) 73,0 (47,0; 105,7)
<b>Krankheitsspezifische Charakteristika</b>	
<i>Myelofibrose-Klassifikation<sup>1)</sup></i> PMF Post-PV-MF Post-ET-MF	53 (54,6) 25 (25,8) 19 (19,6)
<i>Zeit seit Myelofibrose-Diagnose (Monate)</i> MW (SD) Median (min; max)	6,2 (5,6) 4,1 (0,3; 24,5)

<b>Studie JAKARTA 2 Merkmal</b>	<b>400 mg Fedratinib N = 97</b>
<i>Risikostatus<sup>2)</sup>, n (%)</i> Intermediärrisiko-1 mit Symptomen Intermediärrisiko-2 Hochrisiko	16 (16,5) 47 (48,5) 34 (35,1)
<i>JAK2-Mutationsprofil, n (%)</i> Wildtyp Mutiert Fehlend	29 (29,9) 61 (62,9) 7 (7,2)
<i>Fibrosegrad, n (%)</i> 0 1 2 3 Fehlend	k. A.
<i>Konstitutionelle Symptome<sup>3)</sup>, n (%)</i> Ja Nein	93 (95,9) 4 (4,1)
<i>ECOG-PS, n (%)</i> 0 1 2 Fehlend	26 (26,8) 45 (46,4) 23 (23,7) 3 (3,1)
<i>TSS zu Baseline</i> n MW (SD) Median (min; max)	90 20,7 (12,1) 19,8 (0,7; 48,0)
<i>RBC-Transfusionsabhängigkeitsstatus<sup>4)</sup>, n (%)</i> Ja Nein	14 (14,4) 83 (85,6)
<i>RBC-Transfusionsabhängigkeitsstatus vor der Behandlung mit Ruxolitinib, n (%)</i> Ja Nein	14 (14,4) 83 (85,6)
<i>Thrombozyten-Transfusionsabhängigkeit vor der Behandlung mit Ruxolitinib<sup>4)</sup>, n (%)</i> Ja Nein	0 97 (100)
<i>RBC-Transfusionsabhängigkeitsstatus unter der Behandlung mit Ruxolitinib<sup>4)</sup>, n (%)</i> Ja Nein	32 (33,0) 65 (67,0)
<i>Thrombozyten-Transfusionsabhängigkeit unter der Behandlung mit Ruxolitinib<sup>4)</sup>, n (%)</i> Ja Nein	0 97 (100)
<i>Milzvolumen (MRT/CT) zu Baseline (ml)</i> n MW (SD) Median (min; max)	94 3094,8 (1458,7) 2893,5 (737,0; 7815,0)

<b>Studie JAKARTA 2 Merkmal</b>	<b>400 mg Fedratinib N = 97</b>
<i>Milzgröße<sup>5)</sup> (Palpation) zu Baseline (cm)</i> MW (SD) Median (min; max)	18,1 (7,4) 18,0 (5,0; 36,0)
<i>Milzgröße größer als 10 cm, n (%)</i> Ja Nein	k. A.
<i>Hämoglobin (g/dl)</i> n MW (SD) Median (min; max)	10,1 (1,8) 9,8 (6,8; 15,3)
<i>Hämoglobin &lt; 10 g/dl</i> Ja Nein	51 (52,6) 46 (47,4)
<i>Thrombozytenzahl (<math>\times 10^9/l</math>)</i> MW (SD) Median (min; max)	198,5 (167,7) 147,0 (48,0; 929,0)
<i>Thrombozytenzahl, n (%)</i> < $50 \times 10^9/l$ $50-100 \times 10^9/l$ $\geq 100 \times 10^9/l$	1 (1,0) 32 (33,0) 64 (66,0)
<i>Leukozytenzahl (<math>\times 10^9/l</math>)</i> MW (SD) Median (min; max)	26,8 (40,9) 14,7 (1,5; 311,9)
<i>Blasten im peripheren Blut (<math>\geq 1</math>), n (%)</i> n Ja Nein	95 43 (44,3) 52 (53,6)
<i>ALT (IU/l)</i> MW (SD) Median (min; max)	22,2 (14,7) 18,0 (3,0; 97,0)
<i>ALP (IU/l)</i> MW (SD) Median (min; max)	130,2 (102,6) 89,0 (33,0; 783,0)
<i>AST (IU/l)</i> MW (SD) Median (min; max)	30,4 (16,1) 27,0 (11,0; 106,0)
<i>Direktes Bilirubin (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</i> n MW (SD) Median (min; max)	76 4,9 (3,6) 4,0 (0,0; 21,2)
<i>Gesamt-Bilirubin (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</i> MW (SD) Median (min; max)	14,9 (8,0) 13,0 (3,4; 48,2)
<i>Kreatinin (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</i> MW (SD) Median (min; max)	84,4 (23,4) 83,0 (40,7; 158,0)



Studie JAKARTA 2 Merkmal	400 mg Fedratinib N = 97
LDH zu Baseline (IU/l) MW (SD) Median (min; max)	1045,4 (656,6) 861,0 (250,0; 4225,0)
Anzahl der früheren Ruxolitinib-Therapien n	97
1	20 (20,6)
2	47 (48,5)
≥ 3	30 (30,9)
Ruxolitinib-Resistenz/-Intoleranz <sup>6)</sup> , n (%)	
Resistent <sup>7)</sup>	64 (66,0)
Intolerant <sup>8)</sup>	32 (33,0)
Andere <sup>9)</sup>	1 (1,0)

<sup>1)</sup> Klassifikationskriterien für die Diagnose gemäß WHO (2008) und IWG-MRT.

<sup>2)</sup> Risikokategorie gemäß IPSS oder DIPSS für Personen, die nach Protokolländerung 3 eingeschrieben wurden.

<sup>3)</sup> Eine Person hatte konstitutionelle Symptome, wenn irgendeins der Symptome im Baseline-MPN-SAF (Nachtschweiß, Juckreiz, abdominelles Unbehagen, Bauchschmerzen, frühzeitige Sättigung, Knochenschmerzen) einen Wert größer als Null hatte.

<sup>4)</sup> Transfusionsabhängigkeit wurde definiert als mindestens zwei Einheiten Erythrozyten-Transfusionen pro Monat über drei Monate vor der ersten Dosis von Fedratinib [12].

<sup>5)</sup> Unterhalb des unteren Rippenbogens.

<sup>6)</sup> Die Studienpopulation umfasste Personen, die nach Einschätzung des Prüfpersonals resistent oder intolerant gegenüber einer vorherigen Ruxolitinib-Behandlung waren. Kriterien wurden gemäß Prüfplan nicht vorgegeben, es zählte ausschließlich die Meinung des ärztlichen Prüfpersonals (siehe Tabelle 5).

<sup>7)</sup> Beinhaltet: Fehlendes Ansprechen (n = 24; 24,7 %), Krankheitsprogress (n = 15; 15,5 %), Verlust des Ansprechens (n = 25; 25,8 %).

<sup>8)</sup> Beinhaltet: Hämatologische Toxizität (n = 25; 25,8 %): Thrombozytopenie (n = 13; 13,4 %), Anämie (n = 9; 9,3 %), andere (n = 3; 3,1 %) sowie Nicht-Hämatologische Toxizität (n = 7; 7,2 %).

<sup>9)</sup> Eine Person wurde vom ärztlichen Prüfpersonal weder als Ruxolitinib-resistent noch Ruxolitinib-intolerant beurteilt und wird daher unter „Andere“ eingeteilt.

Abkürzungen: ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; DIPSS: Dynamic International Prognostic Scoring System; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group- Performance Status; ITT: Intention-to-Treat; IPSS: International Prognostic Scoring System; IWG-MRT: International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment; JAK: Janus-assoziierte Kinase; k. A.: keine Angaben; LDH: Laktatdehydrogenase; MW: Mittelwert; MPN-SAF: Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; MRT: Magnetresonanztomographie; PMF: Primäre Myelofibrose; Post-ET-MF: Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose; Post-PV-MF: Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose; RBC: Rote Blutkörperchen; SD: Standardabweichung; TSS: Gesamtsymptomscore; WHO: Weltgesundheitsorganisation.

## Begleitmedikation

Die Begleitmedikation bei mindestens 40 % der Studienpopulation in der Studie JAKARTA 2 sind in Tabelle 22 abgebildet.

Angaben zur Begleitmedikation während der Thiamin-Supplementierungsphase liegen nicht vor.

*Tabelle 22: Begleitmedikation bei mindestens 40 % der Studienpopulation in der Studie JAKARTA 2; ITT-Population*

<b>Studie JAKARTA 2 Begleitmedikation ATC Therapiegebiet</b>	<b>400 mg Fedratinib N = 97 n (%)</b>
<b>Jegliche Begleitmedikation<sup>1)</sup></b>	<b>95 (97,9)</b>
<b>Verdauungstrakt und Stoffwechsel</b>	90 (92,8)
Medikamente für säurebedingte Störungen	52 (53,6)
<b>Nervensystem</b>	62 (63,9)
Analgetika	49 (50,5)
<b>Muskel-Skelett-System</b>	61 (62,9)
Antigichtpräparate	43 (44,3)
<b>Herzkreislaufsystem</b>	58 (59,8)
<b>Blut und blutbildende Organe</b>	57 (58,8)
Antithrombotische Wirkstoffe	45 (46,4)
<b>Antiinfektiva zur systemischen Anwendung</b>	50 (51,5)
Antibakterielle Mittel zur systemischen Anwendung	49 (50,5)

<sup>1)</sup> Begleitmedikationen sind alle Behandlungen, die die Patientin / der Patient gleichzeitig mit der Studienbehandlung erhält, von der ersten Einnahme der Studienbehandlung bis zur letzten Studienbehandlung + 30 Tage.

Abkürzungen: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; ITT: Intention-to-Treat.

## Folgetherapien

Die Folgetherapien bei mindestens 15 % der Studienpopulation in der Studie JAKARTA 2, die innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Behandlung registriert wurden, sind in Tabelle 23 abgebildet.

Angaben zu den Folgetherapien während der Thiamin-Supplementierungsphase liegen nicht vor.

*Tabelle 23: Folgetherapien bei mindestens 15 % der Studienpopulation in der Studie JAKARTA 2; ITT-Population*

<b>Studie JAKARTA 2 Begleitmedikation ATC Therapiegebiet</b>	<b>400 mg Fedratinib N = 96 n (%)</b>
<b>Jegliche Folgetherapie<sup>1)</sup></b>	<b>25 (25,8)</b>
<b>Antineoplastische und immunmodulierende Medikamente</b>	24 (24,7)
Antineoplastische Medikamente	24 (24,7)

<sup>1)</sup> Folgetherapien umfassen alle Medikamente innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Behandlung mit Fedratinib.

Abkürzungen: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; ITT: Intention-to-Treat.

## 3.2 Mortalität

### Studie JAKARTA

Aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs und dem damit verbundenen kurzen Follow-up seit Randomisierung in der Studie JAKARTA von 568 Tagen (95%-KI: [550; 603]) im 400mg-Fedratinib-Arm und 580 Tagen (95%-KI: [546; 609]) im Placebo-Arm, wurden gemäß den Angaben des pU die a priori definierten Analysen für das Gesamtüberleben nicht durchgeführt (siehe Kapitel 2.4.1).

Der pU liefert in den Zusatzanalysen Auswertungen für das Gesamtüberleben auf Basis der Sicherheitspopulation. So verstarben bis zum Ende von Behandlungszyklus 6 unter Fedratinib 7 von 96 Personen (7,3 %) und unter Placebo 12 von 95 Personen (12,6 %). Das Relative Risiko (RR) beträgt 0,58 (95%-KI: [0,24; 1,40]). Damit zeigt sich ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Unterschied ( $p = 0,2188$ ).

### Studie JAKARTA 2

Die mediane Beobachtungsdauer in der Studie JAKARTA 2 lag bei 6,0 Monaten, Angaben zur Spannweite liegen nicht vor. In der Studie JAKARTA 2 verstarben in der Sicherheitspopulation unter Fedratinib bis zum Ende von Behandlungszyklus 6 4 von 97 Personen, was einem Anteil von 4,1 % (95%-KI: [1,1; 10,2]) entspricht.

## 3.3 Morbidität

### 3.3.1 Milzansprechen mittels MRT/CT

Der Endpunkt „Milzansprechen mittels MRT/CT“ wurde in beiden Studien erhoben und wird nachfolgend ergänzend für die vorliegende Nutzenbewertung berichtet.

### Studie JAKARTA

In der ITT-Population betrug die Milzansprechrates von  $\geq 35$  % am Ende von Zyklus 6, die 4 Wochen später bestätigt wurde, 1,0 % im Placebo-Arm und 36,5 % im 400mg-Fedratinib-Arm. Die a priori definierte Auswertung zeigte einen Unterschied in den Anteilen zwischen beiden Behandlungsgruppen von 35,42 % (95%-KI: [24,2; 46,7];  $p < 0,0001$ , zweiseitigen Signifikanzniveau von 2,5 %). Dieses Ergebnis bestätigte sich auch ohne die MRT-/CT-Beurteilung 4 Wochen später 45,83 % (95%-KI: [34,2; 57,5];  $p < 0,001$ ).

Zusätzlich hat der pU für das Nutzendossier, Modul 4, Effektschätzer für den primären Endpunkt aufbereitet. Es wird davon ausgegangen, dass analog zur Primäranalyse (s. o.) die gleichen Kriterien für Non-Responder herangezogen wurden, wie in Kapitel 2.4.1 präspezifiziert. Das RR [95%-KI] für die Milzansprechrates von  $\geq 35$  % am Ende von Zyklus 6, die 4 Wochen später bestätigt wurde, lag bei 35,00 [4,89; 250,36]. Ohne Bestätigung 4 Wochen später lag es bei 45,00 [6,33; 319,89]. Die Ergebnisse sind in Tabelle 24 dargestellt.

Subgruppenanalysen des primären Endpunkts (Interaktionstests) zeigten für keine der a priori definierten Subgruppen einen signifikanten Effekt ( $< 0,05$ ), weshalb kein Hinweis für eine Effektmodifikation vorliegt.

**Tabelle 24: Milzansprechen  $\geq 35\%$  gemäß MRT/CT zum Ende von Behandlungszyklus 6 und mit Bestätigung 4 Wochen später in der Studie JAKARTA; ITT-Population**

Studie JAKARTA Milzansprechen mittels MRT/CT	400 mg Fedratinib N = 96	Placebo N = 96
<b>Milzansprechen (<math>\geq 35\%</math>) gemäß MRT/CT zum Ende von Behandlungszyklus 6<sup>1)</sup> <u>mit</u> erneuter Bestätigung einer Milzansprechrates <math>\geq 35\%</math> 4 Wochen später (Imputation: NRI)<sup>2)</sup></b>		
Personen mit Ereignis, n (%)	35 (36,5)	1 (1,0)
Personen ohne Ereignis <sup>3)</sup> , n (%)	40 (41,7)	57 (59,4)
Personen mit imputierten Werten (Non-Responder), n (%)	21 (21,9)	38 (39,6)
RR [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	35,00 [4,89; 250,36]; < 0,0001	
<b>Milzansprechen (<math>\geq 35\%</math>) gemäß MRT/CT zum Ende von Behandlungszyklus 6<sup>1)</sup> <u>ohne</u> Bestätigung einer Milzansprechrates <math>\geq 35\%</math> 4 Wochen später (Imputation: NRI)<sup>2)</sup></b>		
Personen mit Ereignis, n (%)	45 (46,9)	1 (1,0)
Personen ohne Ereignis <sup>3)</sup> , n (%)	30 (31,3)	57 (59,4)
Personen mit imputierten Werten (Non-Responder), n (%)	21 (21,9)	38 (39,6)
RR [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	45,00 [6,33; 319,89]; < 0,0001	

<sup>1)</sup> Für Personen im Placebo-Arm, die ein Crossover hatten, werden nur die Daten vor dem Crossover berücksichtigt.

<sup>2)</sup> Zusatzanalysen für das Nutzendossier, Modul 4. Es wird davon ausgegangen, dass analog zur Primäranalyse die gleichen Kriterien für Non-Responder herangezogen wurden: Personen ohne valide MRT-/CT-Beurteilung am Ende von Zyklus 6, Personen ohne eine valide MRT-/CT-Beurteilung 4 Wochen nach dem Ende von Zyklus 6, die eine Reduktion  $\geq 35\%$  im Vergleich zu Baseline aufweisen und Personen mit einer Krankheitsprogression vor dem Ende von Zyklus 6.

<sup>3)</sup> Keine Angabe vom pU; eigene Darstellung bzw. Berechnung.

<sup>4)</sup> Berechnung der p-Werte mittels Chi-Quadrat-Test.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomographie; NRI: Non-Responder-Imputation; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko.

## Studie JAKARTA 2

In Tabelle 25 sind die Ergebnisse für den Endpunkt Milzvolumenreduktion um  $\geq 35\%$  für die Studie JAKARTA 2 dargestellt. Unter Berücksichtigung der Personen, die eine nicht-zulassungskonforme Dosiserhöhung erhielten (33 von 97 Personen (34,0 %)), betrug die Milzansprechrates von  $\geq 35\%$  am Ende von Zyklus 6 30,9 %. Dieses Ergebnis ist jedoch aufgrund des hohen Anteils an Personen mit einer Dosiserhöhung nicht aussagekräftig.

Zusätzlich hat der pU für das Nutzendossier, Modul 4, Auswertungen durchgeführt, in welchen Personen mit fehlenden Werten oder einer Titration  $> 400$  mg als Non-Responder gewertet wurden (Non-Responder-Imputation (NRI)). Der Anteil an Personen mit einer Milzvolumenreduktion um  $\geq 35\%$  reduzierte sich auf 20,6 %.

**Tabelle 25: Milzansprechen  $\geq 35\%$  gemäß MRT/CT zum Ende von Behandlungszyklus 6 in der Studie JAKARTA 2; ITT-Population**

Studie JAKARTA 2 Milzansprechen mittels MRT/CT	400 mg Fedratinib N = 97
<b>Milzansprechen (<math>\geq 35\%</math>) gemäß MRT/CT zum Ende von Behandlungszyklus 6 (inkl. Personen mit nicht-zulassungskonformer Dosiserhöhung)<sup>1)</sup></b>	
Personen mit Ereignis, n (%) [95%-KI] <sup>2)</sup>	30 (30,9) [21,9, 41,1]

<b>Studie JAKARTA 2 Milzansprechen mittels MRT/CT</b>	<b>400 mg Fedratinib N = 97</b>
<b>Milzansprechen (<math>\geq 35\%</math>) gemäß MRT/CT zum Ende von Behandlungszyklus 6 (Imputation: NRI von Personen mit nicht-zulassungskonformer Dosiserhöhung)<sup>3)</sup></b>	
Personen mit Ereignis, n (%) [95%-KI]	20 (20,6) [13,1; 30,0]
Personen ohne Ereignis <sup>4)</sup> , n (%)	10 (10,3)
Personen mit imputierten Werten (Non-Responder), n (%)	67 (69,1)

<sup>1)</sup> In der Studie JAKARTA 2 war eine Dosiserhöhung (Titration) von 400 mg einmal täglich in 100mg-Schritten auf bis zu 600 mg möglich. Diese Dosiserhöhung entspricht nicht der Anwendung von Fedratinib gemäß Fachinformation [3]. Eine Dosiserhöhung erhielten 33 von 97 Personen (34,0 %).

<sup>2)</sup> Konfidenzintervalle unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode (exaktes Konfidenzintervall).

<sup>3)</sup> Zusatzanalysen für das Nutzendossier, Modul 4. Angaben zu den Analysen sind ausschließlich dem Nutzendossier, Modul 4, zu entnehmen. Personen mit fehlenden Werten oder einer Titration > 400mg wurden ab diesem Zeitpunkt als Non-Responder (NRI) gewertet.

<sup>4)</sup> Keine Angabe vom pU; eigene Darstellung bzw. Berechnung.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomographie; NRI: Non-Responder-Imputation; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

### 3.3.2 Symptomlast mittels MPN-SAF

Der Endpunkt „Symptomlast mittels MPN-SAF“ wurde in beiden Studien erhoben.

#### Studie JAKARTA

Die Symptomlast mittels MPN-SAF wurde für die ITT-Population ausgewertet. In der Interventions- und Placebo-Gruppe wurde zum Ende von Behandlungszyklus 6 (in den Studienunterlagen angegeben als Zyklus 7, Tag 1) die Rücklaufquote von > 70 % für alle Items nicht erreicht, weshalb auf eine Darstellung der Ergebnisse verzichtet wird:

- Völlegefühl (Fedratinib: 66 von 96 Personen (68,8 %), Placebo: 44 von 96 Personen (45,8 %));
- Bauchschmerzen (Fedratinib: 65 von 96 Personen (67,7 %), Placebo: 44 von 96 Personen (45,8 %));
- Abdominale Beschwerden (Fedratinib: 66 von 96 Personen (68,8 %), Placebo: 44 von 96 Personen (45,8 %));
- Inaktivität (Fedratinib: 64 von 96 Personen (66,7 %); Placebo: 44 von 96 Personen (45,8 %));
- Probleme mit Kopfschmerzen (Fedratinib: 66 von 96 Personen (68,8 %), Placebo: 44 von 96 Personen (45,8 %));
- Konzentrationsprobleme (Fedratinib: 66 von 96 Personen (68,8 %), Placebo: 44 von 96 Personen (45,8 %));
- Schwindelgefühl Fedratinib: 65 von 96 Personen (67,7 %), Placebo: 43 von 96 Personen (44,8 %));
- Taubheitsgefühl in den Händen und Füßen (Fedratinib: 66 von 96 Personen (68,8 %), Placebo: 43 von 96 Personen (44,8 %));
- Schlaflosigkeit (Fedratinib: 66 von 96 Personen (68,8 %), Placebo: 44 von 96 Personen (45,8 %));
- Depression oder betrübtete Stimmung (Fedratinib: 66 von 96 Personen (68,8 %), Placebo: 43 von 96 Personen (44,8 %));
- Sexuelle Dysfunktion (Fedratinib: 62 von 96 Personen (64,6 %), Placebo: 41 von 96 Personen (42,7 %));

- Husten (Fedratinib: 66 von 96 Personen (68,8 %), Placebo: 44 von 96 Personen (45,8 %));
- Nachtschweiß (Fedratinib: 66 von 96 Personen (68,8 %); Placebo: 44 von 96 Personen (45,8 %));
- Juckreiz (Fedratinib: 65 von 96 Personen (67,7 %), Placebo: 43 von 96 Personen (44,8 %));
- Knochenschmerzen (Fedratinib: 66 von 96 Personen (68,8 %), Placebo: 44 von 96 Personen (45,8 %));
- Fieber (Fedratinib: 65 von 96 Personen (67,7 %), Placebo: 43 von 96 Personen (44,8 %));
- Ungewollter Gewichtsverlust in den letzten 6 Monaten (Fedratinib: 65 von 96 Personen (67,7 %), Placebo: 43 von 96 Personen (44,8 %));
- Gesamt-Lebensqualität (Fedratinib: 66 von 96 Personen (68,8 %), Placebo: 42 von 96 Personen (43,8 %)).

### **Studie JAKARTA 2**

Daten für die Symptomlast mittels MPN-SAF liegen nur als Patient Data Listings in den Studienunterlagen für die Studie JAKARTA 2 vor.

Für das Modul 4 wurden Zusatzanalysen mittels ANCOVA (Kovarianzanalyse), adjustiert für Baseline-Werte, durchgeführt. Werte für Personen 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. 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 Personen der ITT-Population mit einem Wert für mindestens 9 der 18 Items des MPN-SAF zu Baseline. Im Ergebnis wird ausschließlich die Veränderung vom Ende von Zyklus 6 zu Baseline für 14 bis 21 Personen angegeben. Das entspricht allerdings einer Rücklaufquote von < 70 %, weshalb auch hier auf eine Darstellung der Ergebnisse verzichtet wird.

### **3.3.3 Hospitalisierungen**

Der Endpunkt „Hospitalisierungen“ wurde in beiden Studien als eigenständiger Endpunkt erhoben und wird nachfolgend ergänzend für die vorliegende Nutzenbewertung berichtet.

#### **Studie JAKARTA**

Bezogen auf die Sicherheitspopulation hatten 17 von 96 Personen (17,7 %) im Fedratinib-Arm und 24 von 95 (25,3 %) im Placebo-Arm<sup>3</sup> mindestens eine Hospitalisierung bis zum Ende von Behandlungszyklus 6. Im Median (min; max) wurden die Personen in beiden Behandlungsgruppen einmal hospitalisiert, allerdings differiert die Spanne zwischen den Behandlungsarmen, insbesondere für den Placebo-Arm, deutlich (Fedratinib: 1–2; Placebo: 1–5).

#### **Studie JAKARTA 2**

Daten zur Hospitalisierung liegen für die Studie JAKARTA 2 nur als Patient Data Listings in den Studienunterlagen vor.

---

<sup>3</sup> Für Personen im Placebo-Arm, die ein Crossover hatten, werden nur die Daten vor dem Crossover berücksichtigt.

### 3.3.4 Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF

Der Endpunkt „Symptomansprechen ( $\geq 50$  Reduktion im TSS) mittels modifiziertem MFSAF“ zum Ende von Behandlungszyklus 6 wurde in beiden Studien erhoben.

#### Studie JAKARTA

Die Ergebnisse für den Anteil der Personen mit einer Reduktion im TSS um  $\geq 50$  % für Symptom-Analysepopulation sind in Tabelle 26 dargestellt.

Unklar ist, wie viele Personen zum Ende vom Behandlungszyklus 6 einen fehlenden TSS-Wert oder einen Krankheitsprogress hatten bzw. wie viele Personen die Symptomansprechrates von 50 % nicht erreichten. Effektschätzer (RR) wurden für den Endpunkt nicht eingereicht.

Tabelle 26: Symptomansprechen ( $\geq 50$  % Reduktion im TSS) mittels modifiziertem MFSAF zum Ende von Behandlungszyklus 6 in der Studie JAKARTA; Symptom-Analysepopulation

Studie JAKARTA <sup>1)</sup> Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF	400 mg Fedratinib N = 96	Placebo N = 96
<b>Symptomansprechrates (<math>\geq 50</math> % Reduktion im TSS<sup>2)</sup>) am Ende von Zyklus 6 (Symptom-Analysepopulation)<sup>3)</sup></b>		
n/N <sup>4)</sup> (%)	36/89 (40,4)	7/81 (8,6)
[95%-KI]	[30,3; 50,6]	[2,5; 14,8]
Unterschied in den Anteilen [95%-KI] <sup>5)</sup> ; p-Wert <sup>6)</sup>	31,81 [18,2; 45,4]; < 0,0001	

<sup>1)</sup> Für Personen im Placebo-Arm, die ein Crossover hatten, werden nur die Daten vor dem Crossover berücksichtigt.

<sup>2)</sup> Der TSS ist definiert als der Durchschnittswert des täglichen Gesamtscores der sechs Items des MFSAF, wenn mindestens 5 der 7 Tageswerte in einer Woche zur Verfügung standen: Nachtschweiß, Juckreiz, abdominale Beschwerden, frühzeitige Sättigung, Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite und Knochen- oder Muskelschmerzen.

<sup>3)</sup> Personen mit fehlendem TSS am Ende von Zyklus 6 oder Krankheitsprogress vor dem Ende von Zyklus 6 wurden als Non-Responder gewertet.

<sup>4)</sup> A priori definierte Auswertungspopulation auf Basis der MFSAF-Analysepopulation (N = 170): Entspricht der ITT-Population mit einem Baseline-Wert. Folgende Personen wurden in der MFSAF-Population nicht berücksichtigt: Personen mit einem fehlenden TSS zu Baseline (Fedratinib: n = 5; Placebo: n = 11) und Personen mit einem TSS = 0 zu Baseline (Fedratinib: n = 2; Placebo: n = 4).

<sup>5)</sup> Konfidenzintervalle werden unter Verwendung der Normalapproximation berechnet. Es bestehen Inkonsistenzen in den Studienunterlagen zum angegebenen Konfidenzintervall (97,5 vs. 95 %). A priori im SAP war die Angabe mittels 95%-KI vorgesehen.

<sup>6)</sup> Berechnung der p-Werte mittels Chi-Quadrat-Test.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; SAP: Statistischer Analyseplan; TSS: Gesamtsymptomscore.

#### Studie JAKARTA 2

Die Ergebnisse für den Anteil der Personen mit einer Reduktion im TSS um  $\geq 50$  % zum Ende von Behandlungszyklus 6 für die MFSAF-Analysepopulation sind in Tabelle 27 dargestellt.

Die Ergebnisse sind jedoch nicht interpretierbar, da in der Studie JAKARTA 2 eine Dosiserhöhung (Titration) von 400 mg einmal täglich in 100mg-Schritten auf bis zu 600 mg möglich war. Diese Dosiserhöhung entspricht nicht der Anwendung von Fedratinib gemäß Fachinformation [3]. Eine Dosiserhöhung erhielten 33 von 97 Personen (34,0 %). Zudem ist unklar, wie viele Personen zum Ende von Behandlungszyklus 6 einen fehlenden TSS-Wert aufwiesen und somit als Non-Responder gelten bzw. wie viele Personen eine Reduktion im TSS um  $\geq 50$  % nicht erreichten.

*Tabelle 27: Symptomansprechen ( $\geq 50\%$  Reduktion im TSS<sup>1)</sup>) mittels modifiziertem MFSAF zum Ende von Behandlungszyklus 6 in der Studie JAKARTA 2; MFSAF-Analysepopulation*

<b>Studie JAKARTA 2<sup>2)</sup></b> <b>Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF</b>	<b>400 mg Fedratinib</b> <b>N = 90<sup>3)</sup></b>
n (% <sup>4)5)</sup>	24 (26,7)
[95%-KI] <sup>6)</sup>	[17,9; 37]

<sup>1)</sup> Der TSS ist definiert als der Durchschnittswert des täglichen Gesamtscores der sechs Items des MFSAF, wenn mindestens 5 der 7 Tageswerte in einer Woche zur Verfügung standen: Nachtschweiß, Juckreiz, abdominale Beschwerden, frühzeitige Sättigung, Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite und Knochen- oder Muskelschmerzen.

<sup>2)</sup> In der Studie JAKARTA 2 war eine Dosiserhöhung (Titration) von 400 mg einmal täglich in 100mg-Schritten auf bis zu 600 mg möglich. Diese Dosiserhöhung entspricht nicht der Anwendung von Fedratinib gemäß Fachinformation [3]. Eine Dosiserhöhung erhielten 33 von 97 Personen (34,0 %).

<sup>3)</sup> MFSAF-Analysepopulation (N = 90): Entspricht der ITT-Population mit einem Baseline-Wert (mindestens 5 der 7 Tageswerte in einer Woche vor der ersten Dosis) und einem Post-Baseline-Wert (mindestens 5 der 7 Tageswerte in einer Woche in jedem Zyklus).

<sup>4)</sup> Personen mit einem fehlenden TSS zum Ende von Zyklus 6 wurden als Non-Responder gewertet.

<sup>5)</sup> Unklar ist, wie viele Personen zum Ende von Behandlungszyklus 6 einen fehlenden TSS hatten und somit als Non-Responder gelten bzw. wie viele Personen die Symptomansprechrate von 50 % nicht erreichten. Personen, die im Rahmen der Studie eine Auftitrierung hatten, sind hier berücksichtigt.

<sup>6)</sup> Konfidenzintervalle unter Verwendung von Clopper-Pearson-Methode (exaktes Konfidenzintervall).

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; TSS: Gesamtsymptomscore.

### 3.3.5 Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS

Der Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS“ wurde ausschließlich in der Studie JAKARTA erhoben.

Die globale Einschätzung des Gesundheitszustands durch die Studienteilnehmenden wurde mit der EQ-5D-VAS für die ITT-Population ausgewertet. In der Placebo-Gruppe wurde zum Ende von Behandlungszyklus 6 die Rücklaufquote von  $> 70\%$  nicht erreicht (52 von 96 Personen (54,2 %)), weshalb auf eine Darstellung der Ergebnisse verzichtet wird.

In Anhang 1 sind die post hoc eingereichten und ergänzend dargestellten Responderereigniszeitanalysen für die Responderschwellen von 7 und 10 Punkten dargestellt (Tabelle 44).

### 3.3.6 Brief Fatigue Inventory

Der Endpunkt „Brief Fatigue Inventory“ wurde in beiden Studien erhoben.

#### Studie JAKARTA

Die Fatigue mittels BFI wurde für die ITT-Population ausgewertet. Für den durchschnittlichen Gesamtscore wurde zum Ende von Behandlungszyklus 6 (in den Studienunterlagen angegeben als Zyklus 7, Tag 1) in keiner der Behandlungsgruppen eine Rücklaufquote von  $> 70\%$  erreicht (Fedratinib: 63 von 96 Personen (65,6 %), Placebo: 39 von 96 Personen (40,6 %)), weshalb auf eine Darstellung der Ergebnisse verzichtet wird.

#### Studie JAKARTA 2

In den Studienunterlagen liegen keine Auswertungen für den BFI vor.

Für Modul 4 wurden Zusatzanalysen mittels ANCOVA durchgeführt, adjustiert für Baseline-Werte. Werte für Personen 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. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population anhand der für die Auswertung des BFI geeigneten Population (BFI HRQoL-evaluable Population), definiert als alle Personen der ITT-Population mit vorliegendem globalen Fatigue-Score zu Baseline. Im Ergebnis wird ausschließlich die Veränderung vom Ende von Zyklus 6 zu Baseline für 24 Personen angegeben. Das entspricht allerdings einer Rücklaufquote von < 70 %, weshalb auch hier auf eine Darstellung der Ergebnisse verzichtet wird.

### 3.3.7 Allgemeiner Gesundheitszustand mittels PGIC

Der Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand mittels PGIC“ wurde ausschließlich in der Studie JAKARTA 2 erhoben. In den Studienunterlagen liegen keine Auswertungen für den PGIC vor.

### 3.3.8 EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen

Der Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen“ wurde ausschließlich in der Studie JAKARTA 2 erhoben.

In Tabelle 28 sind die Rücklaufquoten bis zum Ende von Zyklus 6 für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 dargestellt. Ab Zyklus 4 liegen diese bei < 70%, weshalb auf eine Darstellung der Ergebnisse für die Veränderungsmessung der Symptomskalen von Baseline bis zum Ende von Behandlungszyklus 6 verzichtet wird.

*Tabelle 28: Rücklaufquote für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 bezogen auf den jeweiligen Zeitpunkt in der Studie JAKARTA 2; ITT-Population*

Studie JAKARTA 2 Rücklaufquote für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30	400 mg Fedratinib N = 97	
	n <sup>1)</sup>	%
Visite		
Baseline	93	95,9
Ende von Zyklus 1	87	89,7
Ende von Zyklus 2	88	90,7
Ende von Zyklus 3	78	80,4
Ende von Zyklus 4	61	62,9
Ende von Zyklus 5	58	59,8
Ende von Zyklus 6	50	51,5

<sup>1)</sup> Anzahl Personen, die den Fragebogen in diesem Zyklus ausfüllten.

Abkürzungen EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; ITT: Intention-to-Treat.

### Responderereigniszeitanalysen für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

Zusätzlich hat der pU Post-hoc-Responderereigniszeitanalysen für die Responderschwelle  $\geq 10$  Punkte für das Nutzendossier, Modul 4, eingereicht (siehe Tabelle 29). Zu berücksichtigen ist der hohe Zensierungsanteil in den einzelnen Skalen von überwiegend mehr als 40 %.

*Tabelle 29: Responderanalysen als Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands um  $\geq 10$  Punkte für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 in der Studie JAKARTA 2; EORTC QLQ-C30 HRQoL-evaluable Population*

<b>Studie JAKARTA 2 EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen<sup>1)</sup></b>	<b>400 mg Fedratinib N = 93<sup>2)3)</sup></b>
<b>Erschöpfung</b>	
Personen mit Ereignis, n (%)	70 (75,3)
Zensierungen <sup>4)</sup> , n (%)	23 (24,7)
Zensierungsgründe, n (%)	k. A.
Zeit bis zum Event in Wochen, Median [95%-KI]	4,4 [4,1; 7,6]
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>	
Personen mit Ereignis, n (%)	27 (29,0)
Zensierungen <sup>4)</sup> , n (%)	66 (71,0)
Zensierungsgründe, n (%)	k. A.
Zeit bis zum Event in Wochen, Median [95%-KI]	48,1 [48,1; n. b.]
<b>Schmerz</b>	
Personen mit Ereignis, n (%)	54 (58,1)
Zensierungen <sup>4)</sup> , n (%)	39 (41,9)
Zensierungsgründe, n (%)	k. A.
Zeit bis zum Event in Wochen, Median [95%-KI]	8,1 [4,4; 11,7]
<b>Dyspnoe</b>	
Personen mit Ereignis, n (%)	48 (51,6)
Zensierungen <sup>4)</sup> , n (%)	45 (48,4)
Zensierungsgründe, n (%)	k. A.
Zeit bis zum Event in Wochen, Median [95%-KI]	12,0 [5,4; 24,1]
<b>Schlaflosigkeit</b>	
Personen mit Ereignis, n (%)	49 (52,7)
Zensierungen <sup>4)</sup> , n (%)	44 (47,3)
Zensierungsgründe, n (%)	k. A.
Zeit bis zum Event in Wochen, Median [95%-KI]	8,1 [4,7; 18,3]
<b>Appetitverlust</b>	
Personen mit Ereignis, n (%)	53 (57,0)
Zensierungen <sup>4)</sup> , n (%)	40 (43,0)
Zensierungsgründe, n (%)	k. A.
Zeit bis zum Event in Wochen, Median [95%-KI]	5,4 [4,3; 12,1]

<b>Studie JAKARTA 2 EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen<sup>1)</sup></b>	<b>400 mg Fedratinib N = 93<sup>2)3)</sup></b>
<b>Obstipation</b>	
Personen mit Ereignis, n (%)	25 (26,9)
Zensierungen <sup>4)</sup> , n (%)	68 (73,1)
Zensierungsgründe, n (%)	k. A.
Zeit bis zum Event in Wochen, Median [95%-KI]	n. b. [27,1; n. b.]
<b>Diarrhoe</b>	
Personen mit Ereignis, n (%)	24 (25,8)
Zensierungen <sup>4)</sup> , n (%)	69 (74,2)
Zensierungsgründe, n (%)	k. A.
Zeit bis zum Event in Wochen, Median [95%-KI]	n. b.
<b>Finanzielle Schwierigkeiten</b>	
Personen mit Ereignis, n (%)	20 (21,5)
Zensierungen <sup>4)</sup> , n (%)	73 (78,5)
Zensierungsgründe, n (%)	k. A.
Zeit bis zum Event in Wochen, Median [95%-KI]	n. b.

<sup>1)</sup> Die Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, werden 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.

<sup>2)</sup> EORTC QLQ-C30 HRQoL-evaluable Population: Umfasst Personen, die zu Baseline mindestens 15 der 30 Fragen im EORTC QLQ-C30 beantwortet hatten.

<sup>3)</sup> Diese Population war nicht im SAP präspezifiziert. Im SAP wurde die EORTC-QLQ-C30-Analysepopulation (N = 90) definiert, die alle Personen umfasst, die behandelt wurden und einen Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert aufweisen.

<sup>4)</sup> Bei Titration > 400 mg wurden die Personen zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung zensiert. Personen, 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.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall, n. b.: nicht berechenbar; SAP: Statistischer Analyseplan.

### 3.4 Lebensqualität

Der Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen“ wurde ausschließlich in der Studie JAKARTA 2 erhoben.

In Tabelle 28 sind bereits die Rücklaufquoten bis zum Ende von Zyklus 6 für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 dargestellt. Ab Zyklus 4 liegen diese bei < 70%, weshalb auf eine Darstellung der Ergebnisse für die Veränderungsmessung der Funktionsskalen von Baseline bis zum Ende von Behandlungszyklus 6 verzichtet wird.

#### Responderereigniszeitanalysen für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

Zusätzlich hat der pU Post-hoc-Responderereigniszeitanalysen für die Responderschwelle  $\geq 10$  Punkte für das Nutzendossier, Modul 4, eingereicht (siehe Tabelle 30). Zu berücksichtigen ist der hohe Zensierungsanteil in allen Skalen von mehr als 40 %.

*Tabelle 30: Responderanalysen als Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands um  $\geq 10$  Punkte für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 in der Studie JAKARTA 2; EORTC QLQ-C30 HRQoL-evaluable Population*

<b>JAKARTA 2 EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen<sup>1)</sup></b>	<b>400 mg Fedratinib N = 93<sup>2)3)</sup></b>
<b>Globaler Gesundheitsstatus</b>	
Personen mit Ereignis, n (%)	48 (51,6)
Zensierungen <sup>4)</sup> , n (%)	45 (48,4)
Zensierungsgründe, n (%)	k. A.
Zeit bis zum Event in Wochen, Median [95%-KI]	8,1 [4,4; 48,1]
<b>Körperliche Funktion</b>	
Personen mit Ereignis, n (%)	48 (51,6)
Zensierungen <sup>4)</sup> , n (%)	45 (48,4)
Zensierungsgründe, n (%)	k. A.
Zeit bis zum Event in Wochen, Median [95%-KI]	12,0 [5,4; 23,9]
<b>Rollenfunktion</b>	
Personen mit Ereignis, n (%)	55 (59,1)
Zensierungen <sup>4)</sup> , n (%)	38 (40,9)
Zensierungsgründe, n (%)	k. A.
Zeit bis zum Event in Wochen, Median [95%-KI]	8,1 [4,3; 12,0]
<b>Emotionale Funktion</b>	
Personen mit Ereignis, n (%)	44 (47,3)
Zensierungen <sup>4)</sup> , n (%)	49 (52,7)
Zensierungsgründe, n (%)	k. A.
Zeit bis zum Event in Wochen, Median [95%-KI]	12,6 [8,0; n. b.]
<b>Kognitive Funktion</b>	
Personen mit Ereignis, n (%)	42 (45,2)
Zensierungen <sup>4)</sup> , n (%)	51 (54,8)
Zensierungsgründe, n (%)	k. A.
Zeit bis zum Event in Wochen, Median [95%-KI]	16,0 [8,1; n. b.]
<b>Soziale Funktion</b>	
Personen mit Ereignis, n (%)	45 (48,4)
Zensierungen <sup>4)</sup> , n (%)	48 (51,6)
Zensierungsgründe, n (%)	k. A.
Zeit bis zum Event in Wochen, Median [95%-KI]	16,1 [8,1; 36,1]

<sup>1)</sup> Die Fragen, die in die Funktionsskalen eingehen, werden 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.

<sup>2)</sup> EORTC QLQ-C30 HRQoL-evaluable Population: Umfasst Personen, die zu Baseline mindestens 15 der 30 Fragen im EORTC QLQ-C30 beantwortet hatten.

- <sup>3)</sup> Diese Population war nicht im SAP präspezifiziert. Im SAP wurde die EORTC-QLQ-C30-Analysepopulation (N = 90) definiert, die alle Personen umfasst, die behandelt wurden und einen Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert aufweisen.
- <sup>4)</sup> Bei Titration > 400 mg wurden die Personen zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung zensiert. Personen, 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.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall, n. b.: nicht berechenbar; SAP: Statistischer Analyseplan.

## 3.5 Sicherheit

### Studie JAKARTA

In der Studie JAKARTA wurden alle UE erfasst, die während der Behandlung mit dem Studienmedikament auftraten oder sich verschlechterten (von der ersten Fedratinib-Dosis bis 30 Tage nach der letzten Fedratinib-Dosis). Für Personen im Placebo-Arm, die ein Crossover hatten, werden nur die Daten vor dem Crossover berücksichtigt. In die Analyse gingen alle Studienteilnehmenden ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (auch wenn es sich um eine Teildosis handelte) erhalten hatten (Sicherheitspopulation). Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA, Version 20.1, mit Einteilung in Schweregrade gemäß CTCAE, Version 4.03.

Die mediane Beobachtungsdauer lag bei 568 Tagen (95%-KI: [550; 603]) im 400mg-Fedratinib-Arm und bei 580 Tagen (95%-KI: [546; 609]) im Placebo-Arm. Während die Dauer der Exposition (in Wochen) bis zum Behandlungszyklus 6 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar war (jeweils 24 Wochen), unterschied sich diese bezogen auf den gesamten Behandlungszeitraum (Fedratinib: 62,1 Wochen; Placebo: 24,0 Wochen). Die Darstellung der Sicherheitsendpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die 6 Behandlungszyklen. Aus dem Nutzendossier, Modul 4, sowie den vom pU eingereichten Zusatzanalysen für die Sicherheitsendpunkte geht der Betrachtungszeitraum für die UE nicht eindeutig hervor. Ein Abgleich mit den Ergebnissen des Studienberichts lässt darauf schließen, dass alle UE in die Analyse eingingen, die bis 30 Tage nach Zyklus 6 aufgetreten sind. Im Kontrollarm wurden Personen mit einem Crossover zum Zeitpunkt des Crossovers zensiert.

Mit jeweils 24 Wochen zeigten sich keine Unterschiede in der medianen Expositionszeit mit der Studienmedikation zwischen den Studienarmen. Personen ohne Ereignis oder solche mit fehlendem Follow-up wurden zum letzten Beobachtungszeitpunkt zensiert. Zensierungsgründe liegen jedoch nicht vor. Für Personen im Placebo-Arm, die ein Crossover hatten, werden nur die Daten vor dem Crossover berücksichtigt.

Gemäß Tabelle 31 trat bei fast allen Testpersonen mindestens 1 UE auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Fedratinib bei der Gesamtrate der schweren UE. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten sich dagegen bei SUE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Die Kaplan-Meier Kurven für schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), SUE und Therapieabbruch aufgrund von UE sind in den Abbildung 4–Abbildung 6 dargestellt.

In der Sensitivitätsanalyse der UE zur Berücksichtigung der Krankheitsprogression unter Ausschluss der Preferred Terms „Krankheitsprogression“ und „Myelofibrose“ zeigten sich vergleichbare Ergebnisse. Lediglich die Zahl der Personen mit mindestens einem SUE verringerte sich im Interventionsarm von 20 auf 19 Personen (19,8 %), ohne größere Auswirkungen auf den Effektschätzer (HR: 0,80 (95%-KI: [0,43; 1,47];  $p = 0,4648$ )).

Subgruppenanalysen unter Verwendung von Interaktionstermen liegen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ nicht vor.

Tabelle 31: Zusammenfassung der UE bis zum Ende von Behandlungszyklus 6 in der Studie JAKARTA; Sicherheitspopulation

Studie JAKARTA Zusammenfassung UE	400 mg Fedratinib		Placebo <sup>1)</sup>		400 mg Fedratinib vs. Placebo
	Personen mit Ereignis N = 96 n (%)	Median in Tagen [95%-KI] <sup>2)</sup>	Personen mit Ereignis N = 95 n (%)	Median in Tagen [95%-KI] <sup>2)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>3)</sup>
UE	95 (99,0)	-	89 (93,7)	-	-
Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	52 (54,2)	115,00 [60,00; n. b.]	35 (36,8)	n. b. [168,00; n. b.]	1,67 [1,09; 2,57] 0,0178
SUE	20 (20,8)	n. b.	22 (23,2)	n. b.	0,84 [0,46; 1,54] 0,5698
Therapieabbruch aufgrund von UE	13 (13,5)	n. b.	8 (8,4)	n. b.	1,41 [0,58; 3,42] 0,4511

<sup>1)</sup> Für Personen im Placebo-Arm, die ein Crossover hatten, werden nur die Daten vor dem Crossover berücksichtigt.

<sup>2)</sup> Kaplan-Meier-Schätzer.

<sup>3)</sup> Unstratifizierter Log-Rank-Test.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

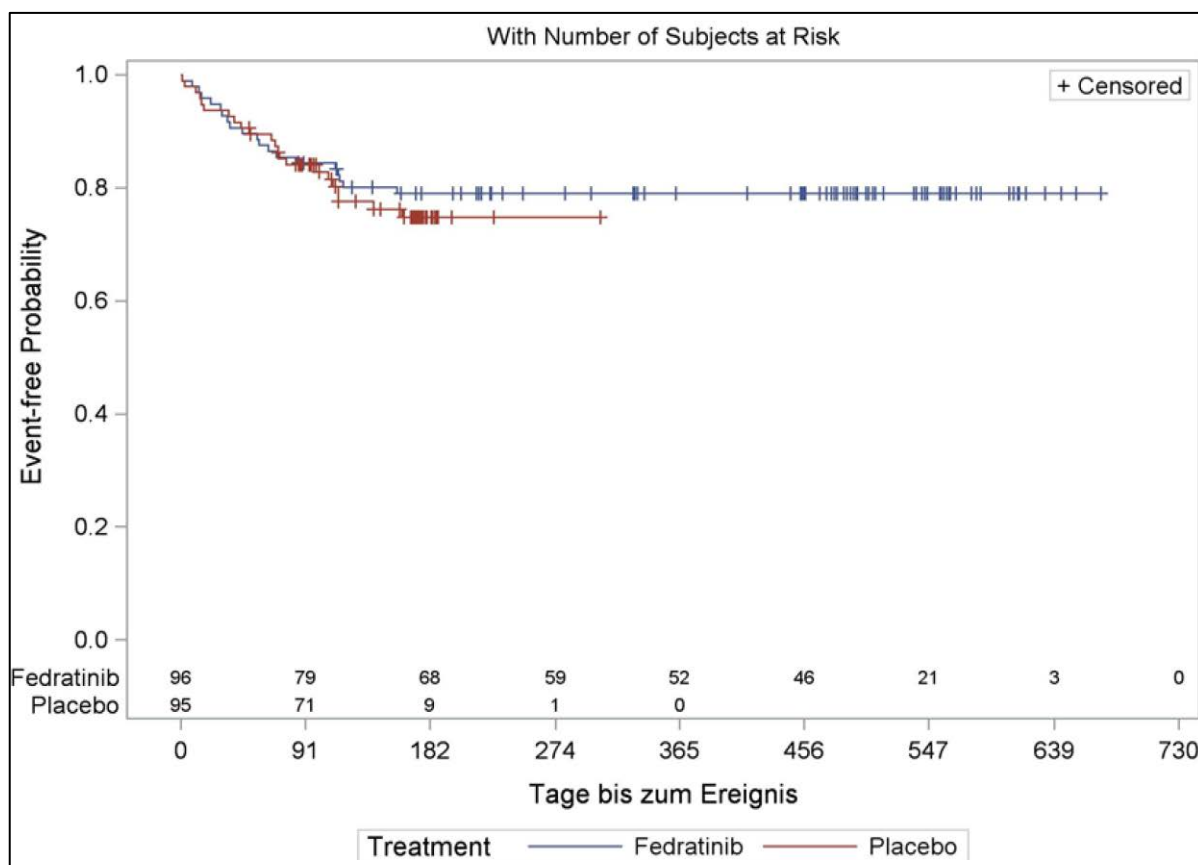


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE“ für die Studie JAKARTA [2]

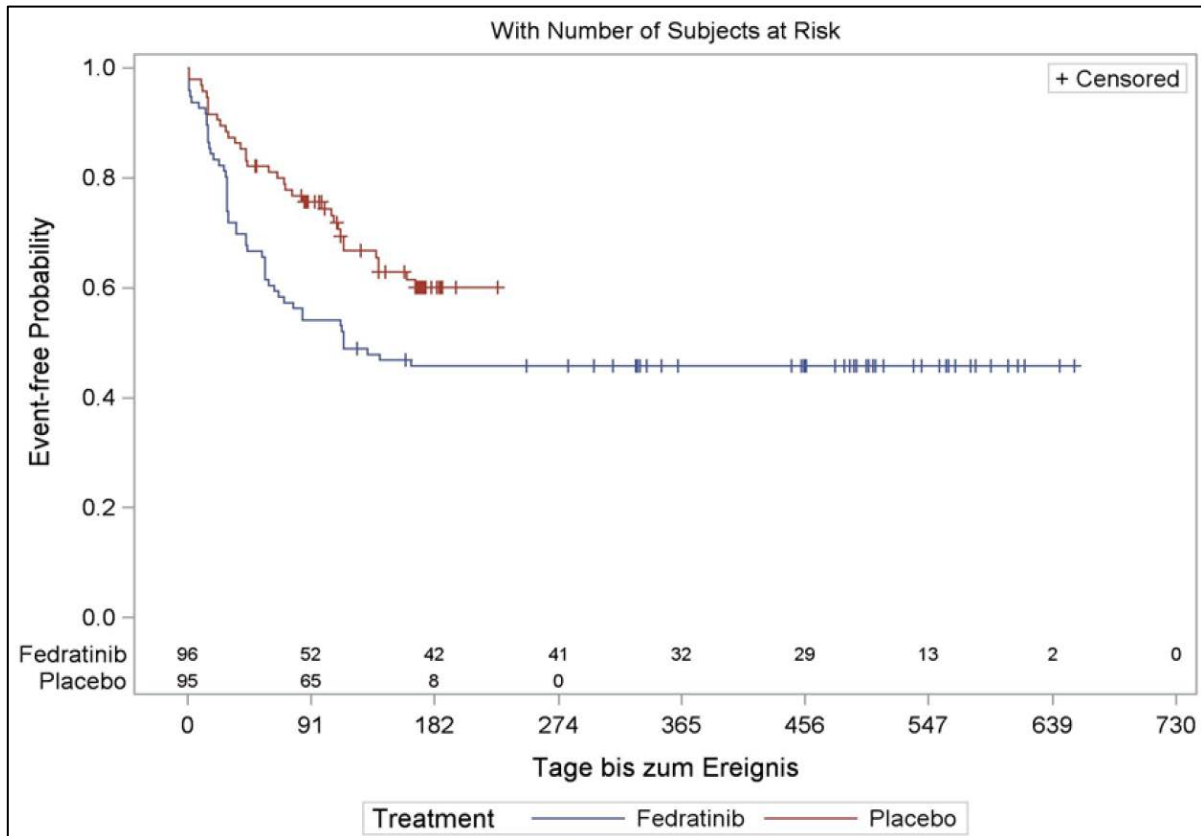


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )“ für die Studie JAKARTA [2]

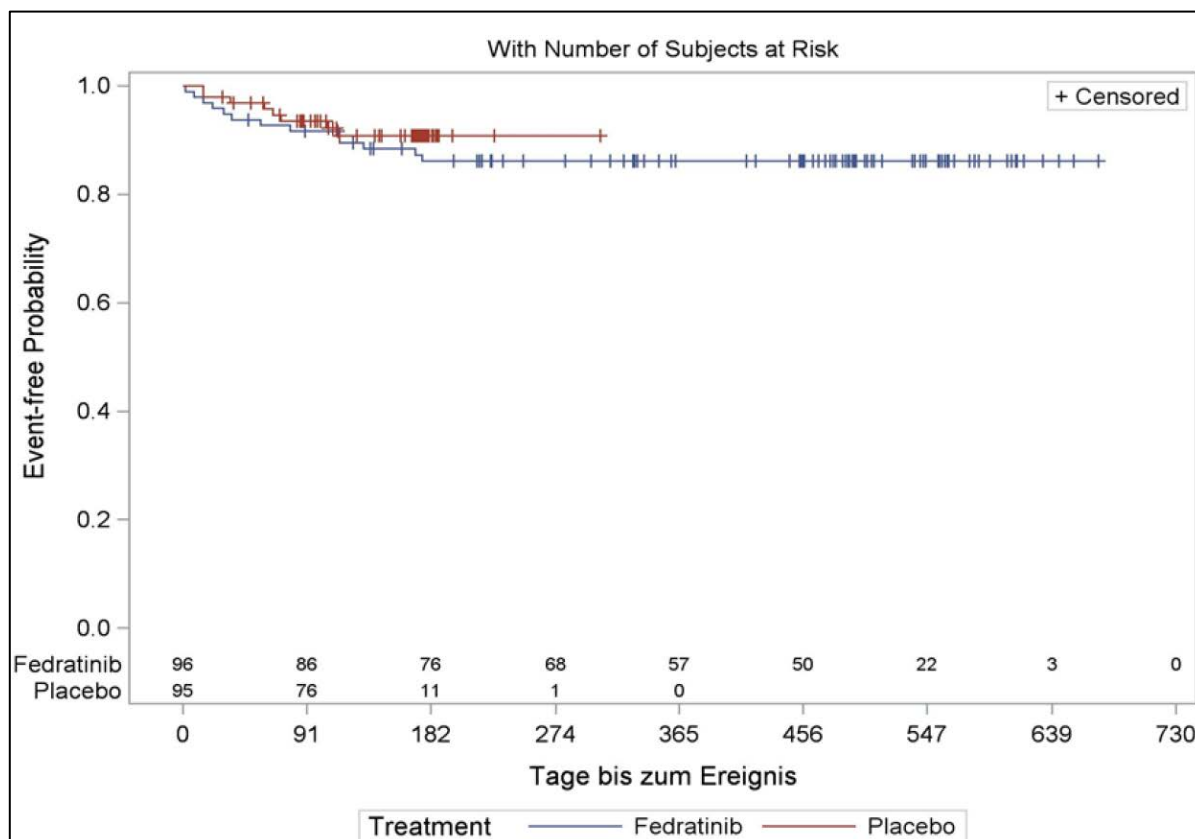


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das zum Therapieabbruch führte“ für die Studie JAKARTA [2]

### Studie JAKARTA 2

In der Studie JAKARTA 2 wurden alle UE erfasst, die während der Behandlung mit dem Studienmedikament auftraten oder sich verschlechterten (von der ersten Fedratinib-Dosis bis 30 Tage nach der letzten Fedratinib-Dosis). In die Analyse gingen alle Studienteilnehmenden ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (auch wenn es sich um eine Teildosis handelte) erhalten hatten (Sicherheitspopulation). Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA, Version 20.1, mit Einteilung in Schweregrade gemäß CTCAE, Version 4.03.

Die mediane Beobachtungsdauer lag bei 6 Monaten. Die mediane Expositionsdauer mit Fedratinib betrug 24,4 Wochen mit einer hohen Spannweite von 0,7 bis 79,4 Wochen. Insgesamt erhielten 66 % der Studienteilnehmenden die zulassungskonforme Dosierung von 400 mg. Eine Dosiserhöhung (Titration) von 400 mg einmal täglich in 100mg-Schritten auf bis zu 600 mg war gemäß Prüfplan möglich. Diese Dosiserhöhung entspricht nicht der Anwendung von Fedratinib gemäß Fachinformation [3]. Eine Dosiserhöhung erhielten 33 von 97 Personen (34,0 %). Der pU reicht für das Nutzendossier, Modul 4, Zusatzanalysen ein, wonach Personen mit einer Titration > 400 mg zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung zensiert wurden.

Insgesamt trat bei 95 von 97 Personen (97,9 %) mindestens ein UE und bei mehr als 60 % mindestens ein schweres UE auf (siehe Tabelle 32). Die Anteile der Gesamtraten waren weitestgehend vergleichbar mit der Studie JAKARTA (siehe Tabelle 31).



In der Sensitivitätsanalyse der UE zur Berücksichtigung der Krankheitsprogression unter Ausschluss der Preferred Terms „Krankheitsprogression“ und „Myelofibrose“ zeigten sich deckungsgleiche Ergebnisse.

Subgruppenanalysen, in denen Personen mit einer Titration > 400 mg zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung zensiert wurden, konnten nicht identifiziert werden.

*Tabelle 32: Zusammenfassung der UE bis zum Ende von Behandlungszyklus 6 in der Studie JAKARTA 2; Sicherheitspopulation*

<b>Studie JAKARTA 2<sup>1)</sup> Zusammenfassung der UE</b>	<b>Personen mit Ereignis <i>n</i></b>	<b>Anteil N = 97 % [95%-KI]</b>
UE	95	97,9 [92,7; 99,7]
Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	59	60,8 [50,4; 70,6]
SUE	26	26,8 [18,3; 36,8]
Therapieabbruch aufgrund von UE	13	13,4 [7,3; 21,8]

<sup>1)</sup> Personen mit einer Titration > 400 mg wurden zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung zensiert.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

## **Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen**

### Studie JAKARTA

Wie Tabelle 33 zu entnehmen ist, zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Fedratinib bei den UE folgender Systemorganklassen: „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „Untersuchungen“ sowie „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“. Auf Ebene der Preferred Terms zeigten sich ebenfalls statistisch signifikante Effekte zuungunsten der Intervention für „Anämie“, „Diarrhoe“, „Erbrechen“, „Übelkeit“, „Muskelspasmen“ und „Kreatinin im Blut erhöht“.

Tabelle 33: UE mit Inzidenz  $\geq 10$  % bis zum Ende von Behandlungszyklus 6 in der Studie JAKARTA; Sicherheitspopulation

Studie JAKARTA UE mit Inzidenz $\geq 10$ %	400 mg Fedratinib		Placebo <sup>2)</sup>		400 mg Fedratinib vs. Placebo
	Personen mit Ereignis N = 96 n (%)	Median in Tagen [95%-KI] <sup>3)</sup>	Personen mit Ereignis N = 95 n (%)	Median in Tagen [95%-KI] <sup>3)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>4)</sup>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verbreichungsort</b>	<b>28 (29,2)</b>	n. b.	<b>32 (33,7)</b>	n. b.	<b>0,82 [0,49; 1,36] 0,4421</b>
Ermüdung	12 (12,5)	n. b.	9 (9,5)	n. b.	1,26 [0,53; 2,98] 0,6050
<b>Erkrankungen der Atem- wege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>24 (25,0)</b>	n. b.	<b>18 (18,9)</b>	n. b.	<b>1,21 [0,65; 2,23] 0,5487</b>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes</b>	<b>24 (25,0)</b>	n. b.	<b>15 (15,8)</b>	n. b.	<b>1,58 [0,83; 3,01] 0,1634</b>
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>15 (15,6)</b>	n. b.	<b>6 (6,3)</b>	n. b.	<b>2,44 [0,94; 6,28] 0,0570</b>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>44 (45,8)</b>	n. b. [113,00; n. b.]	<b>23 (24,2)</b>	n. b.	<b>2,09 [1,26; 3,47] 0,0033</b>
Anämie	38 (39,6)	n. b. [132,00; n. b.]	13 (13,7)	n. b.	3,04 [1,62; 5,72] 0,0003
Thrombozytopenie	10 (10,4)	n. b.	8 (8,4)	n. b.	1,10 [0,43; 2,82] 0,8342
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>88 (91,7)</b>	<b>2,00 [1,00; 9,00]</b>	<b>47 (49,5)</b>	<b>136,00 [78,00; n. b.]</b>	<b>3,93 [2,72; 5,69] &lt; 0,0001</b>
Abdominalschmerz	12 (12,5)	n. b.	14 (14,7)	n. b.	0,81 [0,37; 1,75] 0,5899
Diarrhoe	63 (65,6)	14,00 [5,00; 56,00]	15 (15,8)	n. b.	5,93 [3,36; 10,45] < 0,0001
Erbrechen	37 (38,5)	n. b.	5 (5,3)	n. b.	8,64 [3,39; 22,02] < 0,0001
Übelkeit	59 (61,5)	24,00 [15,00; 85,00]	14 (14,7)	n. b.	5,79 [3,22; 10,41] < 0,0001
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>25 (26,0)</b>	n. b.	<b>9 (9,5)</b>	n. b.	<b>2,96 [1,38; 6,35] 0,0034</b>
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>12 (12,5)</b>	n. b.	<b>10 (10,5)</b>	n. b.	<b>1,12 [0,48; 2,59] 0,7908</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>32 (33,3)</b>	n. b.	<b>26 (27,4)</b>	n. b.	<b>1,16 [0,69; 1,95] 0,5635</b>

Studie JAKARTA UE mit Inzidenz $\geq$ 10 %	400 mg Fedratinib		Placebo <sup>2)</sup>		400 mg Fedratinib vs. Placebo
	Personen mit Ereignis N = 96 n (%)	Median in Tagen [95%-KI] <sup>3)</sup>	Personen mit Ereignis N = 95 n (%)	Median in Tagen [95%-KI] <sup>3)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>4)</sup>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>31 (32,3)</b>	n. b.	<b>20 (21,1)</b>	n. b.	<b>1,54 [0,88; 2,71] 0,1281</b>
Muskelspasmen	11 (11,5)	n. b.	1 (1,1)	n. b.	10,79 [1,39; 83,62] 0,0043
Schmerz in einer Extremität	10 (10,4)	n. b.	4 (4,2)	n. b.	2,34 [0,73; 7,46] 0,1393
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>21 (21,9)</b>	n. b.	<b>12 (12,6)</b>	n. b.	<b>1,74 [0,86; 3,55] 0,1197</b>
<b>Untersuchungen</b>	<b>39 (40,6)</b>	n. b. [140,00; n. b.]	<b>15 (15,8)</b>	n. b.	<b>2,86 [1,57; 5,18] 0,0003</b>
Kreatinin im Blut erhöht	10 (10,4)	n. b.	1 (1,1)	n. b.	10,01 [1,28; 78,19] 0,0067
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>16 (16,7)</b>	n. b.	<b>5 (5,3)</b>	n. b.	<b>3,04 [1,11; 8,31] 0,0226</b>

<sup>1)</sup> MedDRA, Version 20.1.

<sup>2)</sup> Für Personen im Placebo-Arm, die ein Crossover hatten, werden nur die Daten vor dem Crossover berücksichtigt.

<sup>3)</sup> Kaplan-Meier-Schätzer.

<sup>4)</sup> Unstratifizierter Log-Rank-Test.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. b.: nicht berechenbar; UE: Unerwünschtes Ereignis.

## Studie JAKARTA 2

Gemäß Tabelle 34 traten UE der Systemorganklassen „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ sowie „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ am häufigsten unter Fedratinib auf. Bei den UE nach Preferred Terms waren es „Übelkeit“, „Diarrhoe“ und „Anämie“.

Tabelle 34: UE mit Inzidenz  $\geq 10$  % nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie JAKARTA 2; Sicherheitspopulation

Studie JAKARTA 2 <sup>1)</sup> UE mit Inzidenz $\geq 10$ % MedDRA-Systemorganklasse <sup>2)</sup> Preferred Term	Personen mit Ereignis <i>n</i>	Anteil N = 97 % [95%-KI]
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>38</b>	<b>39,2 [29,4; 49,6]</b>
Ermüdung	12	12,4 [6,6; 20,6]
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>28</b>	<b>28,9 [20,1; 39,0]</b>
Dyspnoe	10	10,3 [5,1; 18,1]
Husten	10	10,3 [5,1; 18,1]
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	<b>31</b>	<b>32,0 [22,9; 42,2]</b>
Pruritus	17	17,5 [10,5; 26,6]
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>10</b>	<b>10,3 [5,1; 18,1]</b>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>51</b>	<b>52,6 [42,2; 62,8]</b>
Anämie	40	41,2 [31,3; 51,7]
Thrombozytopenie	24	24,7 [16,5; 34,5]
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>77</b>	<b>79,4 [70,0; 86,9]</b>
Abdominalschmerz	12	12,4 [6,6; 20,6]
Diarrhoe	54	55,7 [45,2; 65,8]
Erbrechen	38	39,2 [29,4; 49,6]
Obstipation	19	19,6 [12,2; 28,9]
Übelkeit	50	51,5 [41,2; 61,8]
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>30</b>	<b>30,9 [21,9; 41,1]</b>
Kopfschmerz	10	10,3 [5,1; 18,1]
Schwindelgefühl	11	11,3 [5,8; 19,4]
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>12</b>	<b>12,4 [6,6; 20,6]</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>46</b>	<b>47,4 [37,2; 57,8]</b>
Harnwegsinfektion	12	12,4 [6,6; 20,6]
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>25</b>	<b>25,8 [17,4; 35,6]</b>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>20</b>	<b>20,6 [13,1; 30,0]</b>
<b>Untersuchungen</b>	<b>34</b>	<b>35,1 [25,6; 45,4]</b>
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>17</b>	<b>17,5 [10,5; 26,6]</b>

<sup>1)</sup> MedDRA, Version 20.1.

<sup>2)</sup> Personen mit einer Titration > 400 mg wurden zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung zensiert.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

## Schwere unerwünschte Ereignisse

### Studie JAKARTA

Schwere UE nach Systemorganklasse und Preferred Term sind in Tabelle 35 aufgeführt. Es zeigen sich mehrheitlich Ergebnisse zuungunsten von Fedratinib für die Systemorganklassen „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Untersuchungen“ sowie die Preferred Terms „Anämie“ und „Diarrhoe“. Lediglich in der Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ besteht ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Intervention.

Tabelle 35: Schwere UE mit Inzidenz  $\geq 5\%$  nach Systemorganklasse und Preferred Term in einer der beiden Behandlungsgruppen bis Zyklus 6 in der Studie JAKARTA; Sicherheitspopulation

Studie JAKARTA Schwere UE mit Inzidenz $\geq 5\%$  MedDRA-Systemorganklasse <sup>1)</sup> Preferred Term	400 mg Fedratinib		Placebo <sup>2)</sup>		400 mg Fedratinib vs. Placebo
	Personen mit Ereignis N = 96 n (%)	Median in Tagen [95%-KI] <sup>3)</sup>	Personen mit Ereignis N = 95 n (%)	Median in Tagen [95%-KI] <sup>3)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>4)</sup>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	5 (5,2)	n. b.	4 (4,2)	n. b.	1,17 [0,31; 4,35] 0,8166
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	33 (34,4)	n. b.	14 (14,7)	n. b.	2,45 [1,31; 4,58] 0,0037
Anämie	29 (30,2)	n. b.	7 (7,4)	n. b.	4,30 [1,88; 9,82] 0,0002
Thrombozytopenie	5 (5,2)	n. b.	6 (6,3)	n. b.	0,68 [0,20; 2,27] 0,5272
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	8 (8,3)	n. b.	5 (5,3)	n. b.	1,51 [0,49; 4,61] 0,4699
Diarrhoe	5 (5,2)	n. b.	0 (0,0)	n. b.	2,69E7 [0,00; n. b.] 0,0338
<b>Herzerkrankungen</b>	9 (9,4)	n. b.	6 (6,3)	n. b.	1,40 [0,50; 3,92] 0,5256
Herzinsuffizienz	6 (6,3)	n. b.	2 (2,1)	n. b.	2,76 [0,56; 13,71] 0,1945
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	1 (1,0)	n. b.	6 (6,3)	n. b.	0,14 [0,02; 1,20] 0,0369
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	4 (4,2)	n. b.	5 (5,3)	n. b.	0,75 [0,20; 2,81] 0,6722
<b>Untersuchungen</b>	7 (7,3)	n. b.	1 (1,1)	n. b.	6,76 [0,83; 54,98] 0,0384

<sup>1)</sup> MedDRA, Version 20.1.

<sup>2)</sup> Für Personen im Placebo-Arm, die ein Crossover hatten, werden nur die Daten vor dem Crossover berücksichtigt.

<sup>3)</sup> Kaplan-Meier-Schätzer.

<sup>4)</sup> Unstratifizierter Log-Rank-Test.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. b.: nicht berechenbar; UE: Unerwünschtes Ereignis.

## Studie JAKARTA 2

Wie Tabelle 36 zeigt, ist die Systemorganklasse „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ in der Studie JAKARTA 2 mit Abstand am häufigsten bei den schweren UE aufgetreten und dabei insbesondere die beiden Preferred Terms „Anämie“ und „Thrombozytopenie“.

*Tabelle 36: Schwere UE mit Inzidenz  $\geq 5\%$  nach Systemorganklasse und Preferred Term in einer der beiden Behandlungsgruppen in der Studie JAKARTA 2; Sicherheitspopulation*

<b>Studie JAKARTA 2<sup>1)</sup></b> <b>Schwere UE mit Inzidenz <math>\geq 5\%</math></b>	<b>Personen mit Ereignis</b> <i>n</i>	<b>Anteil</b> <b>N = 97</b> <i>% [95%-KI]</i>
<b>MedDRA-Systemorganklasse<sup>2)</sup></b> Preferred Term		
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>5</b>	<b>5,2 [1,7; 11,6]</b>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>40</b>	<b>41,2 [31,3; 51,7]</b>
Anämie	31	32,0 [22,9; 42,2]
Thrombozytopenie	19	19,6 [12,2; 28,9]
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>10</b>	<b>10,3 [5,1; 18,1]</b>
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>6</b>	<b>6,2 [2,3; 13,0]</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>8</b>	<b>8,2 [3,6; 15,6]</b>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>8</b>	<b>8,2 [3,6; 15,6]</b>
<b>Untersuchungen</b>	<b>16</b>	<b>16,5 [9,7; 25,4]</b>

<sup>1)</sup> MedDRA, Version 20.1.

<sup>2)</sup> Personen mit einer Titration > 400 mg wurden zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung zensiert.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

## Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

### Studie JAKARTA

Aus den Untersuchungen der SUE nach Systemorganklasse und Preferred Term (Tabelle 37) resultieren keine statistisch signifikanten Effekte. SUE der Systemorganklasse „Herzerkrankungen“ traten in der Interventionsgruppe am häufigsten auf.

*Tabelle 37: SUE mit Inzidenz  $\geq 5\%$  nach Systemorganklasse und Preferred Term in einer der beiden Behandlungsgruppen bis Zyklus 6 in der Studie JAKARTA; Sicherheitspopulation*

Studie JAKARTA SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$  MedDRA Systemorganklasse <sup>1)</sup> Preferred Term	400 mg Fedratinib		Placebo <sup>2)</sup>		400 mg Fedratinib vs. Placebo
	Personen mit Ereignis N = 96 n (%)	Median in Tagen [95%-KI] <sup>1)</sup>	Personen mit Ereignis N = 95 n (%)	Median in Tagen [95%-KI] <sup>1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>2)</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (3,1)	n. b.	5 (5,3)	n. b.	0,52 [0,12; 2,17] 0,3586
Herzerkrankungen	9 (9,4)	n. b.	5 (5,3)	n. b.	1,62 [0,54; 4,84] 0,3828
Herzinsuffizienz	5 (5,2)	n. b.	3 (3,2)	n. b.	1,54 [0,37; 6,45] 0,5521
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (3,1)	n. b.	5 (5,3)	n. b.	0,54 [0,13; 2,25] 0,3876

<sup>1)</sup> MedDRA, Version 20.1.

<sup>2)</sup> Für Personen im Placebo-Arm, die einen Crossover hatten, werden nur die Daten vor dem Crossover berücksichtigt.

<sup>3)</sup> Kaplan-Meier-Schätzer.

<sup>4)</sup> Log-Rank-Test.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. b.: nicht berechenbar; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

### Studie JAKARTA 2

Auch in der Studie JAKARTA 2 trat kein SUE nach Systemorganklasse und Preferred Term bei mehr als 7 % der Testpersonen auf (vgl. Tabelle 38).

*Tabelle 38: SUE mit Inzidenz  $\geq 5\%$  nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie JAKARTA 2; Sicherheitspopulation<sup>1)</sup>*

JAKARTA 2 <sup>1)</sup> SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$  MedDRA-Systemorganklasse <sup>2)</sup> Preferred Term	Personen mit Ereignis n	Anteil N = 97 % [95%-KI]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5	5,2 [1,7; 11,6]
Herzerkrankungen	5	5,2 [1,7; 11,6]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6	6,2 [2,3; 13,0]

<sup>1)</sup> Personen mit einer Titration  $> 400$  mg wurden zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung zensiert.

<sup>2)</sup> MedDRA, Version 20.1.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

## Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

### Studie JAKARTA

Gemäß Tabelle 39 traten lediglich für die Systemorganklassen „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Herzerkrankungen“ Therapieabbrüche bei mehr als 5 % der Testpersonen auf. Effektschätzer liegen nicht vor.

*Tabelle 39: UE die zum Therapieabbruch führten mit Inzidenz  $\geq 5\%$  nach Systemorganklasse und Preferred Term in einer der beiden Behandlungsgruppen bis Zyklus 6 in der Studie JAKARTA; Sicherheitspopulation*

Studie JAKARTA UE die zum Therapieabbruch führten mit Inzidenz $\geq 5\%$  MedDRA Systemorganklasse <sup>1)</sup> Preferred Term	400 mg Fedratinib		Placebo <sup>2)</sup>		400 mg Fedratinib vs. Placebo
	Personen mit Ereignis N = 96 n (%)	Median in Tagen [95%-KI]	Personen mit Ereignis N = 95 n (%)	Median in Tagen [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (5,2)	k. A.	2 (2,1)	k. A.	k. A.
Herzerkrankungen	6 (6,2)	k. A.	2 (2,1)	k. A.	k. A.

<sup>1)</sup> MedDRA, Version 20.1.

<sup>2)</sup> Für Personen im Placebo-Arm, die einen Crossover hatten, werden nur die Daten vor dem Crossover berücksichtigt.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

### Studie AKARTA 2

In der Studie JAKARTA 2 traten im Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ keine Systemorganklasse und kein Preferred Term bei mindestens 5 % der Studienteilnehmenden auf.

## Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

### Studie JAKARTA

In der Studie JAKARTA aufgetretene UE von besonderem Interesse (insgesamt, schwerwiegend sowie schwer), sind in Tabelle 40 aufgeführt. Die UE von besonderem Interesse „Schwangerschaft“ und „Überdosierung mit der Prüfmedikation“ traten bei keiner Person auf und wurden daher nicht dargestellt. Für „Zeit bis zum Auftreten der ersten Anämie vom CTCAE-Grad 3 oder 4“ bzw. „Zeit bis zum Auftreten der ersten sekundären Malignität“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten bzw. ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Fedratinib.

Für folgende, mit Protokollamendment 4 zusätzlich definierte, UE von besonderem Interesse konnten keine Auswertungen identifiziert werden: Enzephalopathie jeden Grades, Verwirrtheit, Veränderung des mentalen Zustands, Delirium, Konvulsionen, kognitive Beeinträchtigung, Gedächtnisverlust/-beeinträchtigung, Amnesie, Halluzinationen, Neuropathie (einschließlich Sensorik und Motorik), Ataxie, Nystagmus, Anzeichen oder Symptome jeglichen Grades des Verdachts eines Thiaminmangels. Auch Auswertungen zur Transfusionsabhängigkeit in der relevanten Patientenspopulation liegen nicht vor.



Tabelle 40: UE von besonderem Interesse bis Zyklus 6 in der Studie JAKARTA; Sicherheitspopulation

Studie JAKARTA UE von besonderem Interesse MEDRA-Systemorganklasse <sup>1)</sup>	400 mg Fedratinib		Placebo <sup>2)</sup>		400 mg Fedratinib vs. Placebo
	Personen mit Ereignis N = 96 n (%)	Median in Tagen [95%-KI] <sup>1)</sup>	Personen mit Ereignis N = 95 n (%)	Median in Tagen [95%-KI] <sup>1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>2)</sup>
<b>Zeit bis zum Auftreten der ersten potentiellen Wernicke-Enzephalopathie</b>					
Insgesamt	10 (10,4)	n. b.	4 (4,2)	n. b.	2,39 [0,75; 7,63] 0,1288
Schwerwiegend	0 (0,0)	n. b.	0 (0,0)	n. b.	n. b.
Schwer (CTCAE-Grad ≥ 3)	1 (1,0)	n. b.	0 (0,0)	n. b.	2,93E7 [0,00; n. b.] 0,3198
<b>Zeit bis zum Auftreten der ersten Blutung (SMQ Blutungen, enge Definition)</b>					
Insgesamt	0	n. b.	0	n. b.	n. b.
<b>Zeit bis zum Auftreten der ersten Blutung (SMQ Blutungen, breite Definition)</b>					
Insgesamt	1 (1,0)	n. b.	0 (0,0)	n. b.	2,9E7 [0,00; n. b.] 0,3224
Schwerwiegend	0 (0,0)	n. b.	0 (0,0)	n. b.	n. b.
Schwer (CTCAE-Grad ≥ 3)	1 (1,0)	n. b.	0 (0,0)	n. b.	2,9E7 [0,00; n. b.] 0,3224
<b>Zeit bis zum Auftreten der ersten Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie</b>					
Insgesamt	21 (21,9)	n. b.	18 (18,9)	n. b.	1,11 [0,59; 2,08] 0,7519
Schwerwiegend	9 (9,4)	n. b.	8 (8,4)	n. b.	1,00 [0,38; 2,59] 0,9948
Schwer (CTCAE-Grad ≥ 3)	8 (8,3)	n. b.	8 (8,4)	n. b.	0,90 [0,34; 2,39] 0,8290
<b>Zeit bis zum Auftreten der ersten Anämie</b>					
Insgesamt (CTCAE-Grad 3 o. 4)	30 (31,2)	n. b.	7 (7,4)	n. b.	4,48 [1,97; 10,21] < 0,0001
Schwerwiegend	2 (2,1)	n. b.	1 (1,1)	n. b.	1,97 [0,18; 21,74] 0,5720
<b>Zeit bis zum Auftreten des ersten Thrombozytopenie, CTCAE-Grad 3 oder 4</b>					
Insgesamt (Grad 3 oder 4)	6 (6,3)	n. b.	6 (6,3)	n. b.	0,81 [0,26; 2,57] 0,7251
Schwerwiegend	0 (0,0)	n. b.	0 (0,0)	n. b.	n. b.
<b>Zeit bis zum Auftreten der ersten Erhöhung von ALT, AST oder Bilirubin im Blut</b>					
Insgesamt (Grad 3 oder 4)	1 (1,0)	n. b.	3 (3,2)	n. b.	0,31 [0,03; 2,98] 0,2831
Schwerwiegend	0 (0,0)	n. b.	3 (3,2)	n. b.	0,00 [0,00; n. b.] 0,0679

Studie JAKARTA UE von besonderem Interesse MEDRA-Systemorganklasse <sup>1)</sup>	400 mg Fedratinib		Placebo <sup>2)</sup>		400 mg Fedratinib vs. Placebo
	Personen mit Ereignis N = 96 n (%)	Median in Tagen [95%-KI] <sup>1)</sup>	Personen mit Ereignis N = 95 n (%)	Median in Tagen [95%-KI] <sup>1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>2)</sup>
<b>Zeit bis zum Auftreten der ersten Hyperamylasämie oder Hyperlipasämie, CTCAE-Grad 3 oder 4</b>					
Insgesamt (Grad 3 oder 4)	3 (3,1)	n. b.	1 (1,1)	n. b.	2,96 [0,31; 28,44] 0,3243
Schwerwiegend	1 (1,0)	n. b.	0 (0,0)	n. b.	2,93E7 [0,00; n. b.] 0,3198
<b>Zeit bis zum Auftreten der ersten sekundären Malignität</b>					
Insgesamt	0 (0,0)	n. b.	5 (5,3)	n. b.	0,00 [0,00; n. b.] 0,0154
Schwerwiegend	0 (0,0)	n. b.	3 (3,2)	n. b.	0,00 [0,00; n. b.] 0,0611
Schwer (CTCAE-Grad ≥ 3)	0 (0,0)	n. b.	3 (3,2)	n. b.	0,00 [0,00; n. b.] 0,0514

<sup>1)</sup> MedDRA, Version 20.1.

<sup>2)</sup> Für Personen im Placebo-Arm, die ein Crossover hatten, werden nur die Daten vor dem Crossover berücksichtigt.

<sup>3)</sup> Kaplan-Meier-Schätzer.

<sup>4)</sup> Unstratifizierter Log-Rank-Test.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. b.: nicht berechenbar; SMQ: Standardised MedDRA Query; UE: Unerwünschtes Ereignis.

## Studie JAKARTA 2

In der Studie JAKARTA 2 aufgetretene UE von besonderem Interesse (insgesamt, schwerwiegend sowie schwer), sind in Tabelle 41 aufgeführt. Nach Angaben des pU im Nutzendossier, Modul 4, sind die UE von besonderem Interesse „Schwangerschaft“ und „Transfusionsabhängigkeit“ bei keiner Person aufgetreten. Allerdings bestehen hier Inkonsistenzen zu den Angaben in den Studienunterlagen, wonach 23 von 83 Personen (27,7 %), die zu Baseline transfusionsunabhängig waren, im Laufe der Studie eine Transfusionsabhängigkeit entwickelten. Die divergierenden Angaben lassen sich nicht abschließend beurteilen. Auffällig ist, dass in der Studie JAKARTA deutlich weniger UE des SMQ „Blutungen“ auftraten, verglichen mit Studie JAKARTA 2.

Für folgende, mit Protokollamendment 4 zusätzlich definierte, UE von besonderem Interesse konnten keine Auswertungen identifiziert werden: Enzephalopathie jeden Grades, Verwirrtheit, Veränderung des mentalen Zustands, Delirium, Konvulsionen, kognitive Beeinträchtigung, Gedächtnisverlust/-beeinträchtigung, Amnesie, Halluzinationen, Neuropathie (einschließlich Sensorik und Motorik), Ataxie, Nystagmus, Anzeichen oder Symptome jeglichen Grades des Verdachts eines Thiaminmangels. Auch Daten zur Transfusionsabhängigkeit in der relevanten Patientenpopulation liegen nicht vor.

Tabelle 41: UE von besonderem Interesse in der Studie JAKARTA 2; Sicherheitspopulation

Studie JAKARTA 2 <sup>1)</sup> UE von besonderem Interesse MedDRA-systemorganklasse <sup>2)</sup>	Personen mit Ereignis <i>n</i>	Anteil N = 97 % [95%-KI]
<b>Potentielle Wernicke-Enzephalopathie</b>		
Insgesamt	13	13,4 [7,3; 21,8]
Schwerwiegend	0	0,0 [0,0; 3,7]
Schwer (CTCAE-Grad ≥ 3)	1	1,0 [0,0; 5,6]
<b>SMQ „Blutungen“ (enge Definition)</b>		
Insgesamt	22	22,7 [14,8; 32,3]
Schwerwiegend	4	4,1 [1,1; 10,2]
Schwer (CTCAE-Grad ≥ 3)	5	5,2 [1,7; 11,6]
<b>SMQ „Blutungen“ (breite Definition)</b>		
Insgesamt	22	22,7 [14,8; 32,3]
Schwerwiegend	4	4,1 [1,1; 10,2]
Schwer (CTCAE-Grad ≥ 3)	5	5,2 [1,7; 11,6]
<b>Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie</b>		
Insgesamt	11	11,3 [5,8; 19,4]
Schwerwiegend	2	2,1 [0,3; 7,3]
Schwer (CTCAE-Grad ≥ 3)	3	3,1 [0,6; 8,8]
<b>Anämie, CTCAE-Grad 3 oder 4</b>		
Insgesamt	31	32,0 [22,9; 42,2]
Schwerwiegend	1	1,0 [0,0; 5,6]
<b>Thrombozytopenie, CTCAE-Grad 3 oder 4</b>		
Insgesamt	21	21,6 [13,9; 31,2]
Schwerwiegend	2	2,1 [0,3; 7,3]
<b>ALT, AST oder Bilirubin im Blut erhöht, CTCAE-Grad 3 oder 4</b>		
Insgesamt	5	5,2 [1,7; 11,6]
Schwerwiegend	0	0,0 [0,0; 3,7]
<b>Hyperamylasämie oder Hyperlipasämie, CTCAE-Grad 3 oder 4</b>		
Insgesamt	7	7,2 [3,0; 14,3]
Schwerwiegend	0	0,0 [0,0; 3,7]
<b>Sekundäre Malignome</b>		
Insgesamt	3	3,1 [0,6; 8,8]
Schwerwiegend	2	2,1 [0,3; 7,3]
Schwer (CTCAE-Grad ≥ 3)	3	3,1 [0,6; 8,8]

<b>Studie JAKARTA 2<sup>1)</sup> UE von besonderem Interesse</b>	<b>Personen mit Ereignis <i>n</i></b>	<b>Anteil N = 97 % [95%-KI]</b>
<b>MedDRA-systemorganklasse<sup>2)</sup></b>		
<b>Überdosierung mit der Prüfmedikation</b>		
Insgesamt	1	1,0 [0,0; 5,6]
Schwerwiegend	0	0,0 [0,0; 3,7]
Schwer (CTCAE-Grad ≥ 3)	0	0,0 [0,0; 3,7]

<sup>2)</sup> Personen mit einer Titration > 400 mg wurden zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung zensiert.

<sup>3)</sup> MedDRA, Version 20.1.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SMQ: Standardised MedDRA Query; UE: Unerwünschtes Ereignis.

## 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

### 4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Fedratinib (Inrebic®)

Gemäß Zulassung wird Fedratinib (Inrebic®) angewendet zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patienten mit primärer Myelofibrose (PMF), Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose (Post-PV-MF) oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose (Post-ET-MF), die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden [3]. Fedratinib unterhält eine Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Die Erteilung der Zulassung durch die EMA (European Medicines Agency) erfolgte am 8. Februar 2021 [10].

Die vorliegende Nutzenbewertung zu Fedratinib basiert auf den pivotalen Zulassungsstudien JAKARTA (erwachsene Personen, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind) und JAKARTA 2 (erwachsene Personen, die zuvor mit Ruxolitinib behandelt wurden). Beide Studien wurden aufgrund von Sicherheitsbedenken, durch das Auftreten von Wernicke-Enzephalopathien bei Teilnehmenden im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms von Fedratinib, vorzeitig am 18.11.2013 abgebrochen. Alle zuvor mit Fedratinib-behandelten Personen weltweit erhielten die Möglichkeit, für mindestens 90 Tage eine Thiamin-Supplementierung zu erhalten.

Die empfohlene, zugelassene Anfangsdosis beträgt 400 mg einmal täglich als orale Applikation. Die Behandlung kann fortgeführt werden, solange die Studienteilnehmenden klinischen Nutzen daraus ziehen. Dosisanpassungen sollten bei hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitäten in Betracht gezogen werden. Personen, die vor Beginn der Fedratinib-Behandlung mit Ruxolitinib behandelt werden, müssen Ruxolitinib gemäß der Fachinformation von Ruxolitinib ausschleichen und absetzen [3].

Von den Studien liegen Daten für Personen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF vor, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind (Studie JAKARTA) oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden (Studie JAKARTA 2). Die Studie JAKARTA ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, dreiarmlige pivotal Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Fedratinib (400 mg/Tag und 500 mg/Tag) bei Personen mit Intermediär-Risiko-2 oder Hochrisiko PMF, Post-ET-MF oder Post-PV-MF mit Splenomegalie, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt waren. Die Dosis von 500 mg Fedratinib ist hierbei keine zulassungskonforme Behandlung gemäß Fachinformation [3], weshalb die Ergebnisse für diesen Behandlungsarm in der Studie nicht berücksichtigt werden. Die Studie JAKARTA 2 ist eine multizentrische, offene, einarmige Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Fedratinib (400 mg/Tag) bei Personen mit aktueller Diagnose einer PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit Intermediär-1-Risiko mit Symptomen, Intermediär-Risiko-2 oder Hochrisikostatus, die zuvor mit Ruxolitinib behandelt wurden. Gemäß Studienplan war im Falle eines fehlenden adäquaten Milzansprechens (Verringerung der Milzgröße um  $\geq 50$  % gegenüber Baseline) – bestimmt mittels Palpation und in Abwesenheit einer unzumutbaren Medikamententoxizität (z. B. Thrombozytopenie oder Anämie von CTCAE-Grad 4, nicht-hämatologische Toxizität von Grad  $\geq 3$  oder periphere Neuropathie von Grad  $\geq 2$ ) – eine Dosiserhöhung nach dem Ende von Zyklus 2 und 4 in 100mg/Tag-Schritten auf bis zu 600 mg/Tag möglich. Diese Dosiserhöhung entspricht ebenfalls nicht der zulassungskonformen Behandlung gemäß Fachinformation [3]. Von 97 eingeschlossen

Personen wurden insgesamt 33 Personen (34,0 %) auf 500 mg (n = 17), 600 mg (n = 15) und 800 mg (n = 1) hochtitriert.

Für die Studie JAKARTA wird, unter Nicht-Berücksichtigung der nicht-zulassungskonformen Behandlung von 500 mg Fedratinib, von einer zulassungskonformen Behandlung ausgegangen, weshalb von einer Übertragbarkeit der Zulassungspopulation auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist. Demgegenüber wird die Dosissteigerung und damit nicht-zulassungskonforme Behandlung mit Fedratinib bei mehr als 30 % der Studienpopulation in der Studie JAKARTA 2 kritisch gesehen, weshalb die Übertragbarkeit der Zulassungspopulation auf den deutschen Versorgungskontext als eingeschränkt zu betrachten ist.

## 4.2 Design und Methodik der Studien

Die Studien JAKARTA und JAKARTA 2 wurden vorzeitig abgebrochen. Nach dem Auftreten von Ereignissen von Wernicke-Enzephalopathien bei Studienteilnehmende im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms von Fedratinib, verhängte die FDA am 15.11.13 ein Moratorium („Clinical Hold“) für Fedratinib. In Konsequenz wurden alle klinischen Entwicklungsprogramme am 18.11.2013 vom pU beendet. Gemäß Protokollamendment 4 beendeten alle Personen daraufhin dauerhaft die Fedratinib-Behandlung. Alle zuvor mit Fedratinib-behandelten Personen weltweit erhielten die Möglichkeit, für mindestens 90 Tage eine Thiamin-Supplementierung zu erhalten und wurden nach Beginn der Thiamin-Supplementierung für  $90 \pm 3$  Tage auf ihre Sicherheit hin beobachtet. Dieser Zeitraum wurde als "Thiamin-Supplementierungszeitraum" bezeichnet. Nach Bereitstellung zusätzlicher Sicherheits-Analysen von Seiten des pU wurde der „Clinical Hold“ am 18.08.2017 von der FDA aufgehoben (nähere Informationen zur Thiamin-Supplementierung sind den Kapiteln 2.2.1 und 2.2.2 zu entnehmen).

### Studie JAKARTA

Die Studie JAKARTA ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, dreiarmlige pivotale Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Fedratinib (400 mg/Tag und 500 mg/Tag) bei Personen mit Intermediärrisiko-2 oder Hochrisiko PMF, Post-ET-MF oder Post-PV-MF mit Splenomegalie, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt waren. Als zentrales Ausschlusskriterium war die vorherige Gabe mit einem JAK-Inhibitor definiert. Zudem durften nur Personen mit einer Myelofibrose klassifiziert als Hoch-risiko oder Intermediärrisiko-2 eingeschlossen werden. Die Personen wurden im Verhältnis 1:1:1 drei Behandlungsarmen zugeteilt (400 mg/Tag Fedratinib, 500 mg/Tag Fedratinib, Placebo), wobei der Behandlungsarm von 500 mg gemäß Fachinformation als nicht zulassungskonform gilt [3] und somit nicht in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt wird. Die Randomisierung der ersten Person in die Studie erfolgte am 10.01.2012, während die letzte Person am 24.09.2012 randomisiert wurde. Insgesamt wurden 96 Personen in den 400mg-Fedratinib-Arm und 96 Personen in den Placebo-Arm randomisiert (ITT-Population), wobei eine Person, die in den Placebo-Arm randomisiert wurde, vor Behandlungsbeginn verstarb.

Die Studie gliedert sich in eine Screeningphase (1 bis 28 Tage), eine Behandlungsphase (mindestens 6 Zyklen zu je 28 Tagen ( $\geq 24$  Wochen)) und einer Nachbeobachtungsphase zur Erfassung der Sicherheit (30 Tage nach der letzten Medikation mit Fedratinib oder Placebo). Aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs durch die FDA wurde mit Protokollamendment 4 eine

Thiamin-Supplementierungsphase zur Erfassung der Sicherheit ( $90 \pm 3$  Tage nach Beginn der Thiamin-Supplementierung) eingeführt.

Die Personen konnten die Behandlung mit Fedratinib oder Placebo so lange fortsetzen, so lange sie von dieser Behandlung profitierten (vollständiges oder partielles Ansprechen, klinische Verbesserung, stabile Erkrankung) sowie keinen Progress und kein Rezidiv nach modifizierten IWG-MRT-Kriterien erlitten und keine unzumutbaren Toxizitäten auftraten. Personen der Placebo-Gruppe hatten die Möglichkeit eines Crossovers zu Fedratinib 400 oder 500 mg (Re-Randomisierung im Verhältnis 1:1) vor Ende von Zyklus 6 bei einem Krankheitsprogress oder nach Ende von Zyklus 6. So hatten die Studienteilnehmenden die Möglichkeit nach Beendigung der Behandlungsphase (mindestens 6 Zyklen zu je 28 Tagen ( $\geq 24$  Wochen)) oder vor Beendigung der Behandlungsphase aufgrund einer Krankheitsprogression in einen der Fedratinib-Behandlungsarme re-randomisiert zu werden (nähere Informationen zu den erfüllenden Kriterien dieser zwei Crossover-Szenarien sind Kapitel 2.2.1 zu entnehmen). Nähere Angaben zur Randomisierungssequenz für die Re-Randomisierung liegen nicht vor.

Der Datenschnitt für die vorliegende Nutzenbewertung ist der 01.05.2013. Für die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts am Ende von Zyklus 6 und gemäß Protokoll wurde die Behandlung/Dosis für alle Personen am 01.05.2013 nach der Datenbanksperrung entblindet. Um die Integrität der Studie aufrechtzuerhalten, blieben das ärztliche Prüfpersonal, das Personal des Prüfcentrums und die Studienteilnehmenden für die Behandlungsdosis verblindet. Die Studie wurde durch die FDA vorzeitig am 18.11.2013 abgebrochen („Clinical Hold“). Für die Studie wurden Auswertungen bis zum Datenschnitt 01.05.2013 eingereicht. Unklar ist, weshalb trotz erst späteren Studienabbruchs am 18.11.2013 keine weiteren Auswertungen eingereicht wurden, die einen längeren Follow-up erlauben. Die letzte Fedratinib-Verabreichung erfolgte am 02.12.2013.

Zum Zeitpunkt des vorzeitigen Studienabbruchs am 18.11.2013 hatten 75 von 96 Personen im 400mg-Fedratinib-Arm und 61 von 96 Personen im Placebo-Arm die Behandlungsphase von 6 Zyklen zu je 28 Tagen abgeschlossen. Im 400mg-Fedratinib-Arm brachen 21 Personen (21,9 %) und im Placebo-Arm 24 Personen (25,3 %) die vorgesehene Behandlungsphase von 6 Behandlungszyklen vorzeitig ab. Während im Fedratinib-Arm das Auftreten von UE für den vorzeitigen Studienabbruch vor Behandlungszyklus 6 ursächlich war (13,5 %), waren die Gründe im Placebo-Arm primär in der Krankheitsprogression (4,2 %) und in anderen Gründen (12,6 %), wie bspw. Zurückziehen der Einverständniserklärung, begründet. Nach den Angaben des pU beendeten im Placebo-Arm 61 von 97 Personen (63,5 %) die 6 Behandlungszyklen, allerdings brachen nur 24 von 97 Personen (25,3 %) die Behandlung mit Fedratinib vor Behandlungszyklus 6 ab. Das entspricht insgesamt jedoch nur einem Anteil von 85 von 97 Personen. Die bestehende Differenz von 12 Personen und den somit fehlenden Angaben für dieses Patientenkollektiv lässt sich anhand der Studienunterlagen nicht erklären.

Insgesamt wurden 71 Personen im Placebo-Arm auf Fedratinib 400 mg ( $n = 35$ ) oder 500 mg ( $n = 36$ ) re-randomisiert. Von diesen wurden 10 Personen (10,5 %) vor Ende von Zyklus 6 und 61 Personen nach Beendigung von Zyklus 6 re-randomisiert. Im Falle einer Re-Randomisierung von Placebo in einen der Interventionsarme, erfolgte eine teilweise Entblindung für die Studienteilnehmenden, das Prüfpersonal und den Sponsor. Ausschließlich die Dosis blieb für alle verblindet. Alle Personen, die nach der Re-Randomisierung von Placebo zu 400 mg Fedratinib re-randomisiert wurden, brachen die Behandlung mit Fedratinib mehrheitlich aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs durch die FDA (18.11.2013) vorzeitig ab. Für Modul 4 legt der pU Post-hoc-Analysen vor, die Personen mit einem Crossover berücksichtigen (MMRM, ANCOVA). In diesen

Modellen wurden die re-randomisierten Personen berücksichtigt, allerdings ist nicht nachvollziehbar, wie diese in das Modell eingegangen sind.

Die mediane Beobachtungsdauer lag bei 568 Tagen (95%-KI: [550; 603]) im 400mg-Fedratinib-Arm und bei 580 Tagen (95%-KI: [546; 609]) im Placebo-Arm. Die mediane Expositionsdauer war zwischen den Studienarmen für die 6 Behandlungszyklen vergleichbar (jeweils 24 Wochen). Personen mit mindestens einer Dosisreduktion wurden vermehrt im Fedratinib- als im Placebo-Arm beobachtet (20,8 vs. 6,3 %). Gleiches gilt für Personen mit einer Dosisunterbrechung von mindestens 7 aufeinanderfolgenden Tagen (15,6 vs. 5,3 %). Das Patientenkollektiv in beiden Studienarmen war zu Baseline im Median über 60 Jahre alt. Während mehr als die Hälfte der Studienteilnehmenden im Fedratinib-Arm  $\leq$  65 Jahre alt waren, waren dies im Placebo-Arm weniger als die Hälfte (64 vs. 46 %). In beiden Studienarmen wurden mehrheitlich Personen mit PMF eingeschlossen ( $\geq$  60 %), gefolgt von Post-PV-MF ( $\geq$  25 %) und Post-ET-MF ( $\geq$  10 %). Die Mehrzahl der Personen in beiden Studienarmen hatte einen Fibrosegrad 2 und 3 und wies konstitutionelle Symptome auf.

Allerdings unterschied sich die mediane Zeit seit der Diagnosestellung, wonach Personen im Fedratinib-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm zu Baseline bereits deutlich länger diagnostiziert waren (43 vs. 28 Monate). Ein geringerer Anteil der Personen im 400mg-Fedratinib-Arm hatte einen Hochrisikostatus (40,6 %) im Vergleich zum Placebo-Arm (52,1 %). Ein höherer Anteil der Personen im 400mg-Fedratinib-Arm hatte zu Beginn der Behandlung einen ECOG-PS von 0 (42,7 %) im Vergleich zum Placebo-Arm (32,3 %). Der mediane Ausgangswert des TSS war in der Placebo-Gruppe niedriger (12,4 %) als in der 400mg-Fedratinib-Gruppe (15,3 %). Ein höherer Anteil der Personen im 400mg-Fedratinib-Arm hatte zuvor Hydroxyharnstoff erhalten (71,9 %) im Vergleich zum Placebo-Arm (56,3 %).

Für die Studie JAKARTA wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig bewertet. Maßgeblich hierfür ist das randomisiert-kontrollierte, doppelblinde Studiendesign. Es wird davon ausgegangen, dass die Verblindung aufrechterhalten werden konnte – mit Ausnahme im Falle einer Re-Randomisierung von Placebo in einen der Interventionsarme, wodurch eine teilweise Entblindung für die Studienteilnehmenden, das Prüfpersonal und den Sponsor erfolgte. Ausschließlich die Dosis blieb für alle verblindet. Unsicherheiten hinsichtlich des Verzerrungspotentials ergeben sich auf Studienebene dennoch aus der fehlenden Angabe zur Methode der Erzeugung der Randomisierungssequenz für die Crossover-Population. Insgesamt sind die Beschreibungen zum Studienprozedere der Crossover-Population, wie u. a. geplante Visiten, Endpunkterhebungen und Beobachtungszeiten, lückenhaft.

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential für die Endpunkte „Gesamtüberleben“, „Milzansprechen mittels MRT/CT“ und „Unerwünschte Ereignisse“ als niedrig bewertet, während es für die anderen Endpunkte als hoch bewertet wird. Nähere Informationen siehe Kapitel 2.5.

## **Studie JAKARTA 2**

Die Studie JAKARTA 2 ist eine multizentrische, offene, einarmige Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Fedratinib (400 mg/Tag) bei Personen mit aktueller Diagnose einer PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit Intermediär-1-Risiko mit Symptomen, Intermediärrisiko-2 oder Hochrisikostatus, die zuvor mit Ruxolitinib behandelt wurden. Zentrales Einschlusskriterium in die Studie war, dass Personen, die zuvor für mindestens 14 Tage mit Ruxolitinib behandelt wurden (Behandlung unter 14 Tagen ist erlaubt, wenn Ruxolitinib wegen



Unverträglichkeit oder Allergie abgesetzt wurde) diese Behandlung mindestens 14 Tage vor der ersten Dosis von Fedratinib abgebrochen haben mussten. Zudem sollten Personen eingeschlossen werden, deren Myelofibrose als Intermediärrisiko-1 oder Intermediärrisiko-2 oder Hochrisiko klassifiziert wurde. Die Studienpopulation umfasste somit Personen, die nach Einschätzung des Prüfpersonals resistent oder intolerant gegenüber einer vorherigen Ruxolitinib-Behandlung waren. Kriterien für diese Klassifizierung wurden gemäß Prüfplan nicht vorgegeben, es zählte ausschließlich die Meinung des ärztlichen Prüfpersonals. Resistenz beinhaltete fehlendes Ansprechen (kein Ansprechen), Fortschreiten der Erkrankung (Zunahme der Milzgröße während der Ruxolitinib-Behandlung) oder Verlust des Ansprechens zu irgendeinem Zeitpunkt während der Ruxolitinib-Behandlung. Intoleranz umfasste hämatologische Toxizität (Anämie, Thrombozytopenie, andere) oder nicht-hämatologische Toxizität. Eine zusätzliche Möglichkeit für das ärztliche Prüfpersonal bestand darin, die Resistenzsituation als „andere“ zu klassifizieren. Nähere Angaben zu der letztgenannten Klassifikation wurden im Studienplan nicht näher konkretisiert. Darüber hinaus wurde für die vorliegende Nutzenbewertung ein Addendum für den Studienbericht eingereicht, wonach Kriterien für die Resistenzsituation auf Empfehlungen von Myelofibrose-Experten aus den USA und der EU (Advisory Board Meeting vom 18.04.2018) formuliert wurden, anhand derer zwei neue Patientenpopulationen gebildet wurden. Kohorte 1 umfasst alle Personen mit fehlendem oder unzureichendem Ansprechen auf Ruxolitinib oder Intoleranz gegenüber Ruxolitinib; dies erfüllten 79 der 97 (81,4 %) in die Studie JAKARTA 2 eingeschlossenen Personen. Kohorte 1a umfasst Personen der Kohorte 1, die zum Zeitpunkt des Studienabbruchs entweder 6 Zyklen Fedratinib-Behandlung erhalten hatten oder die Fedratinib-Behandlung vor Zyklus 6 aus anderen Gründen als „Abbruch der Studie durch den Sponsor“ abbrachen; dies entspricht 66 der 97 (68,0 %) in die Studie JAKARTA 2 eingeschlossenen Personen. Die nachträglich definierten Kriterien für die Resistenzsituation (nähere Informationen sind Kapitel 2.2.2 zu entnehmen) und die daraus abgeleiteten Patientenpopulationen entsprechen vielmehr post hoc definierten Teilpopulationen. Die insgesamt 97 eingeschlossenen Personen in der Studie JAKARTA 2 wurden alle zuvor mit Ruxolitinib behandelt. Dies entspricht dem Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation; eine Differenzierung nach der jeweiligen Resistenzsituation ist im Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation nicht spezifiziert. Auswertungen für die post hoc gebildeten Teilpopulationen liegen hier nur für Milzansprechen und Sicherheit vor. Die Auftitrierung auf eine nicht-fachinformationskonforme Dosierung blieb in den Auswertungen unberücksichtigt. Auf eine Darstellung dieser Teilpopulationen (siehe Tabelle 2) in der vorliegenden Nutzenbewertung wird verzichtet.

Analog der Studie JAKARTA gliedert sich die Studie in folgende Phasen: Screeningphase (1 bis 28 Tage), Behandlungsphase (mindestens 6 Zyklen zu je 28 Tagen ( $\geq$  24 Wochen)) und Nachbeobachtungsphase zur Erfassung der Sicherheit (30 Tage nach der letzten Medikation mit Fedratinib oder Placebo). Aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs durch die FDA wurde eine Thiamin-Supplementierungsphase zur Erfassung der Sicherheit ( $90 \pm 3$  Tage nach Beginn der Thiamin-Supplementierung) eingeführt.

Die erste Visite der ersten Person in der Studie erfolgte am 30.04.2012, während die letzte Visite der letzten Person am 07.05.2014 erfolgte. Insgesamt wurden 97 Personen in die Studie eingeschlossen und mit 400 mg Fedratinib behandelt.

Der Datenschnitt für die vorliegende Nutzenbewertung ist der 07.05.2014, nach dem die Studie durch die FDA („Clinical Hold“) vorzeitig am 18.11.2013 abgebrochen wurde. Vor diesem Hintergrund erfolgte die letzte Fedratinib-Verabreichung am 10.12.2013. Im Falle eines fehlenden adäquaten Milzansprechens (Verringerung der Milzgröße um  $\geq 50$  % gegenüber Baseline), bestimmt

mittels Palpation und in Abwesenheit einer unzumutbaren Medikamententoxizität (z. B. Thrombozytopenie oder Anämie von CTCAE-Grad 4, nicht-hämatologische Toxizität von Grad  $\geq 3$  oder periphere Neuropathie von Grad  $\geq 2$ ), konnte die Fedratinib-Dosierung nach dem Ende von Zyklus 2 und 4 in 100mg/Tag-Schritten auf bis zu 600 mg/Tag erhöht werden. Trat zu diesem Zeitpunkt ein signifikantes, unerwartetes und/oder nicht spezifiziertes Sicherheitsproblem auf, das das Prüfpersonal daran hinderte, die Dosis zu erhöhen, erfolgte keine Dosisanpassung nach oben. Diese Auftitrierung der Dosis von Fedratinib ist gemäß Fachinformation als nicht-zulassungskonform zu bewerten [3]. Von 97 eingeschlossenen Personen wurden insgesamt 33 Personen (34,0 %) auf 500 mg (n = 17), 600 mg (n = 15) und 800 mg (n = 1) hochtitriert. Eine Person erhielt an Tag 8 von Zyklus 4 eine Gesamtdosis von 800 mg anstelle von 400 mg Fedratinib. Dies wurde als versehentliche Überdosierung gemeldet, woraufhin Fedratinib für einen Tag unterbrochen wurde. Die Überdosierung wurde auch als UE von besonderem Interesse erfasst.

Die Behandlung mit Fedratinib brachen 18 Personen (18,6 %) aufgrund von UE ab, 6 Personen (6,2 %) aufgrund von Krankheitsprogression und 73 Personen (75,3 %) aufgrund anderer Gründe. Letztes umfasst den Abbruch der Studie durch den Sponsor (n = 63 (65 %)), eigener Wunsch (n = 3 (3 %)) und andere Gründe bei jeweils einer Person (z. B. Allogene Stammzelltransplantation).

Die Mehrheit der Personen (79,4 %) hatte  $\geq 2$  vorherige Krebstherapien und 13,4 % der Personen  $\geq 4$  vorherige Krebstherapien erhalten. Alle 97 Personen, die in die Studie aufgenommen wurden, hatten zuvor eine Behandlung mit Ruxolitinib erhalten. Neben Ruxolitinib war die häufigste Krebstherapie Hydroxycarbamid (68,0 %).

Die mediane Beobachtungsdauer in der Studie JAKARTA 2 lag bei 6,0 Monaten. Angaben zur Spannweite liegen nicht vor. Die mediane Expositionsdauer (min; max) lag bei 24,4 Wochen (0,7; 79,4). Mehr als die Hälfte der Personen erhielt zwischen 3 und 9 Zyklen. Insgesamt erhielten 38 Personen (39,2 %) mindestens eine Dosisreduktion, mehrheitlich eine Reduktion um genau eine Dosisstufe (21,6 %). 25 Personen (25,8 %) hatten eine Dosisunterbrechung von mindestens 7 aufeinanderfolgenden Tagen.

Für die Studie JAKARTA 2 wird das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene mit hoch bewertet. Hinzu kommt, dass die gemäß Prüfplan mögliche Dosiserhöhung nicht der zulassungskonformen Behandlung gemäß Fachinformation [3] entspricht. Von 97 eingeschlossenen Personen wurden insgesamt 33 Personen (34,0 %) auf 500 mg (n = 17), 600 mg (n = 15) und 800 mg (n = 1) hochtitriert. Dies schränkt die Aussagesicherheit der Ergebnisse zusätzlich ein. Hierfür wurden von Seiten des pU Post-hoc-Analysen für Modul 4 eingereicht, die für die vorliegende Nutzenbewertung zum Teil herangezogen wurden.

### 4.3 Mortalität

In der Endpunktkategorie „Mortalität“ werden in der Nutzenbewertung die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in den Studien JAKARTA und JAKARTA 2 berücksichtigt. Aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs der beiden Studien wurden von Seiten des pU die a priori definierten Analysen zum Gesamtüberleben nicht ausgewertet. Der pU reicht für das Nutzendossier, Modul 4, Zusatzanalysen für das Gesamtüberleben ein.

Zum vorliegenden Datenschnitt 01.05.2013 verstarben in der **Studie JAKARTA** bis zum Ende von Behandlungszyklus 6 unter Fedratinib 7 von 96 Personen (7,3 %) und unter Placebo 12 von 95 Personen (12,6 %). Das RR beträgt 0,58 (95%-KI: [0,24; 1,40]). Damit zeigt sich ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Unterschied ( $p = 0,2188$ ). Die mediane Beobachtungsdauer lag bei 568 Tagen (95%-KI: [550; 603]) im 400mg-Fedratinib-Arm und bei 580 Tagen (95%-KI: [546; 609]) im Placebo-Arm. Auswertungen zum Gesamtüberleben bis zur letzten Fedratinib-Behandlung am 02.12.2013 wurden nicht vorgelegt.

Zum vorliegenden Datenschnitt 07.05.2013 verstarben in der **Studie JAKARTA 2** bis zum Ende von Behandlungszyklus 6 unter Fedratinib 4 von 97 Personen, was einem Anteil von 4,1 % (95%-KI: [1,1; 10,2]) entspricht. Es liegen keine Angaben zur medianen Beobachtungszeit in der Studie vor. Auch fehlen Auswertungen zum Gesamtüberleben bis zur letzten Fedratinib-Behandlung am 10.12.2013.

#### Zusammenfassende Einschätzung zur Mortalität

In der **Studie JAKARTA** zeigte sich bei niedrigem Verzerrungspotential kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen der Therapie mit Fedratinib im Vergleich zu Placebo. Bei Personen, die die Behandlung vorzeitig abbrechen, erfolgte die Nachbeobachtung ab dem Zeitpunkt des Therapieabbruchs bis zum Tod alle 3 Monate auf Überleben, Fortschreiten der Erkrankung und weitere Krebstherapie. Für die Studie wurden Auswertungen bis zum Datenschnitt 01.05.2013 eingereicht. Unklar ist, weshalb trotz erst späteren Studienbruchs am 18.11.2013 keine weiteren Auswertungen eingereicht wurden, die ein längeres Follow-up für das Gesamtüberleben erlauben.

Für die Studie **JAKARTA 2** ist eine Interpretation und Bewertung des Anteils an Verstorbenen aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Die Mortalität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt wird als hoch bewertet. Bei Personen, die die Behandlung vorzeitig abbrechen, erfolgte die Nachbeobachtung auf das Überleben telefonisch ab dem Zeitpunkt des Therapieabbruchs alle 3 Monate bis zu 2 Jahre und nach 2 Jahren alle 6 Monate bis zum Tod. Unklar ist, weshalb trotz erst späteren Studienbruchs am 18.11.2013 keine weiteren Auswertungen eingereicht wurden, die ein längeres Follow-up für das Gesamtüberleben erlauben.

#### 4.4 Morbidität

Für die Endpunktkategorie „Morbidität“ reichte der pU Daten zu den Endpunkten „Milzansprechen  $\geq 35\%$  mittels MRT/CT“, „Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF“, „Symptomlast mittels MPN-SAF“, „Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS“, „Brief Fatigue Inventory“ und „EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen“ ein. Neben den vom pU berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkten sind auch „Allgemeiner Gesundheitszustand mittels PGIC“ und „Hospitalisierungen“ als patientenrelevant einzustufen. Bei den Endpunkten „Milzansprechen  $\geq 35\%$  mittels MRT/CT“, „Symptomlast mittels MPN-SAF“ und „Hospitalisierungen“ ist die Validität unklar bzw. nicht gegeben. Diese Endpunkte wurden in der Nutzenbewertung ergänzend berücksichtigt, und werden nachfolgend nicht weiter adressiert.

Der Endpunkt **Symptomansprechen wird in beiden Studien mittels modifiziertem MFSAF** erhoben. Das Symptomansprechen ist definiert als Reduktion (Verbesserung) des Wertes um  $\geq 50\%$  zum Ende von Behandlungszyklus 6 gegenüber Baseline. Die Auswertung erfolgte auf Basis der Symptom-Analysepopulation (Studie JAKARTA) und der MFSAF-Analysepopulation (Studie JAKARTA 2). Der pU legt im Nutzendossier, Modul 4, Auswertungen für den Datenschnitt 01.05.2013 (Studie JAKARTA) und 07.05.2014 (Studie JAKARTA 2) vor. Zum vorliegenden Datenschnitt 01.05.2013 in der **Studie JAKARTA** erreichten im Fedratinib-Arm 36 von 89 Personen (40,4 %) und im Placebo-Arm 7 von 81 Personen (8,6 %) eine Reduktion (Verbesserung) des TSS um  $\geq 50\%$  bis zum Ende von Behandlungszyklus 6. Dieser Unterschied in den Anteilen von 31,8 % war zwischen den Behandlungsgruppen signifikant ( $p < 0,0001$ ). Personen mit fehlendem TSS am Ende von Zyklus 6 oder Krankheitsprogress vor dem Ende von Zyklus 6 wurden als Non-Responder gewertet. Unklar ist, wie viele Personen zum Ende von Behandlungszyklus 6 einen fehlenden TSS oder einen Krankheitsprogress hatten bzw. wie viele Personen die Symptomansprechrates von 50 % nicht erreichten. Effektschätzer (RR) wurden für den Endpunkt nicht eingereicht. Für Personen im Placebo-Arm, die ein Crossover zu Fedratinib hatten, wurden nur die Daten vor dem Crossover berücksichtigt. Zum vorliegenden Datenschnitt 07.05.2014 in der **Studie JAKARTA 2** erreichten im Fedratinib-Arm 24 von 90 Personen (26,7 %) eine Reduktion (Verbesserung) des TSS um  $\geq 50\%$  bis zum Ende von Behandlungszyklus 6. Die Ergebnisse sind jedoch nicht interpretierbar, da in der Auswertung Personen berücksichtigt wurden ( $N = 32$ ), die auf 500 oder 600 mg Fedratinib hochtitriert wurden, was gemäß Fachinformation keiner zulassungskonformen Dosierung entspricht. Zudem ist unklar, wie viele Personen zum Ende von Behandlungszyklus 6 einen fehlenden TSS hatten und somit als Non-Responder gelten bzw. wie viele Personen die Symptomansprechrates von 50 % nicht erreichten.

Der Endpunkt **Symptomlast wurde in beiden Studien mittels MPN-SAF** erhoben. In der **Studie JAKARTA** wurde der Endpunkt für die ITT-Population ausgewertet. Allerdings wurde in beiden Studienarmen zum Ende von Behandlungszyklus 6 (in den Studienunterlagen angegeben als Zyklus 7, Tag 1) die Rücklaufquote von  $> 70\%$  für alle Items nicht erreicht, weshalb auf eine Darstellung der Ergebnisse verzichtet wurde. Für die **Studie JAKARTA 2** liegen Daten nur als Patient Data Listings in den Studienunterlagen vor. Gemäß den Angaben in den Studienunterlagen wurden die explorativen Endpunkte nicht ausgewertet. Somit liegen keine Angaben zur statischen Auswertung vor. Für das Modul 4 wurden Zusatzanalysen mittels ANCOVA, adjustiert für Baseline-Werte, durchgeführt. Werte für Personen 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. 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 Personen der ITT-Population mit einem Wert für mindestens 9 der 18 Items des MPN-SAF zu Baseline. Im Ergebnis wird ausschließlich die Veränderung vom Ende von Zyklus 6 zu Baseline für 14 bis 21 Personen angegeben. Das entspricht allerdings einer Rücklaufquote von < 70 %, weshalb auch hier auf eine Darstellung der Ergebnisse verzichtet wird.

Der Endpunkt des **allgemeinen Gesundheitszustands wurde mittels EQ-5D-VAS** und ausschließlich in der **Studie JAKARTA** erhoben. In der Placebo-Gruppe lag zum Ende von Behandlungszyklus 6 die Rücklaufquote bei 54,2 %, weshalb der Unterschied in den Anteilen zwischen den Behandlungsgruppen nicht berichtet wird. Zudem ist zu berücksichtigen, dass der Endpunkt erst mit Protokollamendment 3 (20.11.2012) hinzugefügt wurde. Die Randomisierung der ersten Person in die Studie erfolgte allerdings bereits am 10.01.2012, während die letzte Person am 24.09.2012 randomisiert wurde. Aus den Studienunterlagen ist nicht ersichtlich, weshalb zu Baseline von der Mehrheit im Fedratinib- und Placebo-Arm Daten zur Verfügung standen (91 Personen im Fedratinib- und 88 im Placebo-Arm), wenn dieser Endpunkt erst später in den Studienplan integriert wurde. Darüber hinaus wurden post hoc Responderanalysen als Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands um  $\geq 7$  und  $\geq 10$  Punkte auf der EQ-5D-VAS für das Nutzendossier, Modul 4, aufbereitet (siehe Anhang 1). Die Ergebnisse zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied für beide Responderschwellen zwischen den Behandlungsgruppen. Gleichwohl ist hier auf den hohen Zensierungsanteil von mehr als 60 % hinzuweisen.

Der Endpunkt **Brief Fatigue Inventory** wurde in beiden Studien erhoben. In der **Studie JAKARTA** wurden für den Gesamtscore des BFI zu Zyklus 7 (Tag 1) die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen nicht erreicht. So lag die Rücklaufquote zu Beginn von Zyklus 7 im 400mg-Fedratinib-Arm bei 65,6 % und im Placebo-Arm bei 40,6 %. Auf eine Darstellung der Ergebnisse wurde verzichtet. Für die **Studie JAKARTA 2** wurden in den Studienunterlagen keine Auswertungen für den BFI durchgeführt. Für Modul 4 wurden Zusatzanalysen mittels ANCOVA, adjustiert für Baseline-Werte, durchgeführt, wobei bei Titration > 400 mg die Werte ab diesem Zeitpunkt als fehlend bewertet wurden. Die Imputation fehlender Werte erfolgte mittels LOCF. Der Baseline-Wert wurde nicht in den Behandlungszeitraum übertragen. Es wird ausschließlich die Veränderung vom Ende von Zyklus 6 zu Baseline für 24 Personen angegeben. Das entspricht allerdings einer Rücklaufquote von < 70 %, weshalb hier keine weitere Ergebnisberichterstattung erfolgte.

Der Endpunkt „**Allgemeiner Gesundheitszustand mittels PGIC**“ wurde ausschließlich in der **Studie JAKARTA 2** erhoben. In den Studienunterlagen liegen keine Auswertungen für den PGIC vor, weshalb keine Ergebnisse dargestellt werden konnten.

Der Endpunkt „**EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen**“ wurde ausschließlich in der **Studie JAKARTA 2** erhoben. Die Rücklaufquoten lagen ausschließlich bis Ende von Zyklus 4 bei über 70 %. Zum Ende von Behandlungszyklus 6 lag die Rücklaufquote nur noch bei 51,5 %, weshalb auf eine Darstellung der Ergebnisse für die Veränderungsmessung der Symptomskalen von Baseline bis zum Ende von Behandlungszyklus 6 verzichtet wird. Darüber hinaus hat der pU post hoc Responderereigniszeitanalysen für die Responderschwelle  $\geq 10$  Punkte für das Nutzendossier, Modul 4, eingereicht. Bei einer Dosiserhöhung von mehr als 400 mg wurden bei dieser Analyse Personen zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung zensiert. Personen, 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. Zu berücksichtigen ist der hohe Zensierungsanteil in den einzelnen Skalen von überwiegend mehr als 40 %.

### **Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität**

In der Gesamtschau zur Morbidität zeigt sich ausschließlich im Endpunkt „**Symptomansprechen mittels modifizierten MFSAF**“ ein signifikanter Vorteil bezogen auf den Anteil zwischen den Behandlungsgruppen von 31,81 % für die Studie JAKARTA. Effektschätzer für das Responsekriterium von  $\geq 50$  % im TSS (Verbesserung) wurden von Seiten des pU nicht eingereicht. Zu berücksichtigen ist das hohe Verzerrungspotential für den Endpunkt, da u. a. bei Personen, die die Behandlung vorzeitig abbrechen, die Nachbeobachtung bzw. Erfassung des Symptomansprechens mittels MFSAF nicht mehr erfolgte. Zudem war eine teilweise Entblindung für Personen im Fedratinib- und im Placebo-Arm aufgrund von Krankheitsprogression und damit der Therapieabbruch für Fedratinib-behandelte Personen und ein Crossover und damit eine Re-Randomisierung der zuvor mit Placebo-behandelten Personen möglich. Auch ist unklar, wie die Erfassung der Symptomatik für Personen erfolgte, die von Placebo in einen der Fedratinib-Arme re-randomisiert wurden.

Eine Auswertung für den allgemeinen Gesundheitszustand mittels MPN-SAF, EQ-5D-VAS, BFI, PGIC und den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 konnte aufgrund der geringen Rücklaufquoten nicht erfolgen. Das Verzerrungspotential für diese Endpunkte wird ebenfalls aus den oben genannten Gründen als hoch bewertet. Die post hoc eingereichte Responderereigniszeitanalysen für die Responderschwelle  $\geq 10$  Punkte der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 für die Studie JAKARTA 2 erlaubt keine Interpretation und Bewertung aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und aufgrund des hohen Zensierungsanteils.

## **4.5 Lebensqualität**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde ausschließlich in der **Studie JAKARTA 2** mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben.

Die Ergebnisdarstellung in der vorliegenden Nutzenbewertung ist rein deskriptiv. Aufgrund der niedrigen Rücklaufquoten, welche ausschließlich bis Ende von Zyklus 4 bei über 70 % lagen, werden die Auswertungen für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Darüber hinaus hat der pU post hoc Responderereigniszeitanalysen für die Responderschwelle  $\geq 10$  Punkte für das Nutzendossier, Modul 4, eingereicht. Bei einer Dosiserhöhung von mehr als 400 mg wurden bei dieser Analyse Personen zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung zensiert. Personen, 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. Zu berücksichtigen ist der hohe Zensierungsanteil in den einzelnen Skalen von überwiegend mehr als 40 %.

### **Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität**

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität unterliegen einem hohen Verzerrungspotential. Aufgrund der niedrigen Rücklaufquoten, welche ausschließlich bis Ende von Zyklus 4 bei über 70 % lagen, werden die Auswertungen für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Die post hoc eingereichte Responderereigniszeitanalysen für die Responderschwelle  $\geq 10$  Punkte der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 für die Studie JAKARTA 2 erlaubt keine Interpretation und Bewertung aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und aufgrund des hohen Zensierungsanteils.

## 4.6 Sicherheit

In der **Studie JAKARTA** wurden alle UE erfasst, die während der Behandlung mit dem Studienmedikament auftraten oder sich verschlechterten (von der ersten Fedratinib-Dosis bis 30 Tage nach der letzten Fedratinib-Dosis). Für Personen im Placebo-Arm, die ein Crossover hatten, werden nur die Daten vor dem Crossover berücksichtigt. In die Analyse gingen alle Studienteilnehmenden ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (auch wenn es sich um eine Teildosis handelte) erhalten hatten (Sicherheitspopulation). Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA, Version 20.1, mit Einteilung in Schweregrade gemäß CTCAE, Version 4.03. Mit jeweils 24 Wochen zeigten sich keine Unterschiede in der medianen Expositionszeit mit der Studienmedikation bzw. Placebo zwischen den Studienarmen. Personen ohne Ereignis oder solche mit fehlendem Follow-up wurden zum letzten Beobachtungszeitpunkt zensiert. Zensierungsgründe liegen jedoch nicht vor. Bei 95 von 96 Personen (99,0 %) im Fedratinib-Arm und 89 von 95 Personen (93,7 %) im Placebo-Arm trat mindestens ein UE auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Fedratinib bei der Gesamtrate der schweren UE nach CTCAE-Grad  $\geq 3$  (HR: 1,67 (95%-KI: [1,09; 2,57],  $p = 0,0178$ )). Keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten sich dagegen bei SUE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE. In der Sensitivitätsanalyse der UE unter Ausschluss der Krankheitsprogression, der Preferred Terms „Krankheitsprogression“ und „Myelofibrose“, zeigten sich vergleichbare Ergebnisse.

In der **Studie JAKARTA 2** wurden alle UE berücksichtigt, die ab Beginn der Behandlung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten. Die Analyse erfolgte auf Basis aller Testpersonen, die mindestens eine Fedratinib-Dosis erhalten hatten. Personen mit Dosiserhöhung  $> 400$  mg wurden zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung zensiert. Die mediane Expositionsdauer mit Fedratinib in der Studie JAKARTA 2 betrug 24,4 Wochen mit einer hohen Spannweite von 0,7 bis 79,4 Wochen. 66 % der Testpersonen erhielten eine maximale Dosis von 400 mg. Daten für die Expositionsdauer mit einer Dosis von 400 mg Fedratinib, ohne Auftitrierung der Dosis, konnten nicht identifiziert werden.

Bei 95 von 97 Personen (97,9 %) trat mindestens ein UE und bei mehr als 60 % der Sicherheitspopulation mindestens ein schweres UE auf. Therapieabbrüche aufgrund von UE wurden bei 13 Personen (13,4 %) berichtet. In der Sensitivitätsanalyse der UE zur Berücksichtigung der Krankheitsprogression – unter Ausschluss der Preferred Terms „Krankheitsprogression“ und „Myelofibrose“ – zeigten sich deckungsgleiche Ergebnisse.

### Unerwünschte Ereignisse

In der **Studie JAKARTA** zeigten sich zwischen den Behandlungsgruppen signifikante Unterschiede zuungunsten von Fedratinib bei den UE folgender Systemorganklassen: „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „Untersuchungen“ sowie „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“. Auf Ebene der Preferred Terms zeigten sich ebenfalls statistisch signifikante Effekte zuungunsten der Intervention für „Anämie“, „Diarrhoe“, „Erbrechen“, „Übelkeit“, „Muskelspasmen“ und „Kreatinin im Blut erhöht“.

In der **Studie JAKARTA 2** traten UE der Systemorganklasse „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ sowie „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ am häufigsten unter Fedratinib auf. Bei den UE nach Preferred Term waren es „Übelkeit“, „Diarrhoe“ und „Anämie“.

### Schwere unerwünschte Ereignisse

In der **Studie JAKARTA** zeigten sich zwischen den Behandlungsgruppen signifikante Unterschiede zuungunsten von Fedratinib für die Systemorganklassen „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Untersuchungen“ sowie die Preferred Terms „Anämie“ und „Diarrhoe“. Lediglich in der Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ besteht ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Fedratinib.

In der **Studie JAKARTA 2** traten schwere UE am häufigsten in der Systemorganklasse „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ auf, und dabei insbesondere in den beiden Preferred Terms „Anämie“ und „Thrombozytopenie“.

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der **Studie JAKARTA** zeigten sich zwischen den Behandlungsgruppen keine signifikanten Unterschiede in den SUE. SUE der Systemorganklasse „Herzerkrankungen“ traten in der Interventionsgruppe am häufigsten auf (9,4 vs. 5,3 %).

In der **Studie JAKARTA 2** traten folgende SUE nach Systemorganklasse am häufigsten auf: „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“ (5,2 %), „Herzerkrankungen“ (5,2 %) und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (6,2 %).

### Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

In der **Studie JAKARTA** liegen für Therapieabbrüche aufgrund von UE nach Systemorganklasse und Preferred Term lediglich deskriptive Auswertungen vor. Für die Systemorganklassen „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Herzerkrankungen“ traten Therapieabbrüche bei mehr als 5 % der Studienteilnehmenden auf.

In der **Studie JAKARTA 2** trat im Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE keine Systemorganklasse und kein Preferred Term bei mindestens 5 % der Studienteilnehmenden auf.

### Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

In der **Studie JAKARTA** traten die a priori definierten UE von besonderem Interesse „Schwangerschaft“ und „Überdosierung mit der Prüfmedikation“ nach Angaben des pU in Modul 4 bei keiner Person auf. Für „Zeit bis zum Auftreten der ersten Anämie vom CTCAE-Grad 3 oder 4“ und „Zeit bis zum Auftreten der ersten sekundären Malignität“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten und ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Fedratinib. Für folgende, mit Protokollamendment 4 zusätzlich definierten UE von besonderem Interesse, konnten keine Auswertungen identifiziert werden: Enzephalopathie jeden Grades, Verwirrtheit, Veränderung des mentalen Zustands, Delirium, Krämpfe, kognitive Beeinträchtigung, Gedächtnisverlust/-beeinträchtigung, Amnesie, Halluzinationen, Neuropathie (einschließlich Sensorik und Motorik), Ataxie, Nystagmus, Anzeichen oder Symptome jeglichen Grades des Verdachts eines Thiaminmangels. Auch Auswertungen zur Transfusionsabhängigkeit in der relevanten Patientenpopulation liegen nicht vor.

In der **Studie JAKARTA 2** traten die a priori definierten UE von besonderem Interesse „Schwangerschaft“ und „Überdosierung mit der Prüfmedikation“ nach Angaben des pU in Modul 4 bei keiner Person auf. Allerdings bestehen hier Inkonsistenzen zu den Angaben in den Studienunterlagen, wonach 23 von 83 Personen (27,7 %), die zu Baseline transfusionsunabhängig waren,



im Laufe der Studie eine Transfusionsabhängigkeit entwickelten. Die divergierenden Angaben lassen sich nicht abschließend beurteilen. Für folgende, mit Protokollamendment 4 zusätzlich definierten UE von besonderem Interesse, konnten keine Auswertungen identifiziert werden: Enzephalopathie jeden Grades, Verwirrtheit, Veränderung des mentalen Zustands, Delirium, Konvulsionen, kognitive Beeinträchtigung, Gedächtnisverlust/-beeinträchtigung, Amnesie, Halluzinationen, Neuropathie (einschließlich Sensorik und Motorik), Ataxie, Nystagmus, Anzeichen oder Symptome jeglichen Grades des Verdachts eines Thiaminmangels. Auch Auswertungen zur Transfusionsabhängigkeit in der relevanten Patientenpopulation liegen nicht vor.

### **Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit**

Statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Gesamtraten an UE traten in der Studie JAKARTA ausschließlich für schwere UE zuungunsten von Fedratinib auf. Allgemein war das Sicherheitsprofil zwischen Behandlungs- und Kontrollarm nicht ausgeglichen. Numerisch wurden häufiger UE im Fedratinib- als im Placebo-Arm berichtet. Das Verzerrungspotential des Endpunkts wird für die Studie JAKARTA als gering und für die Studie JAKARTA 2 als hoch bewertet.

## **5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Behandlung der Therapie soll durch eine Ärztin oder einen Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von onkologischen Erkrankungen eingeleitet und überwacht werden.

## 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Fedratinib ist zugelassen für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patienten mit primärer Myelofibrose (PMF), Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose (Post-PV-MF) oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose (Post-ET-MF), die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden. Die Nutzenbewertung von Fedratinib basiert auf den zulassungsbegründenden Studien JAKARTA (erwachsene Personen, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind) und JAKARTA 2 (erwachsene Personen, die zuvor mit Ruxolitinib behandelt wurden).

Die Studie JAKARTA ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, dreiarmlige pivotale Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Fedratinib (400 mg/Tag und 500 mg/Tag) bei Personen mit Intermediärrisiko-2 oder Hochrisiko PMF, Post-ET-MF oder Post-PV-MF mit Splenomegalie, die nicht mit einem JAK-Inhibitor (Ruxolitinib) vorbehandelt waren.

Die Studie JAKARTA 2 ist eine multizentrische, offene, einarmige Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Fedratinib (400 mg/Tag) bei Personen mit aktueller Diagnose einer PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit Intermediär-1-Risiko mit Symptomen, Intermediärrisiko-2 oder Hochrisikostatus, die **zuvor mit Ruxolitinib behandelt wurden**.

Beide Studien wurden vorzeitig abgebrochen. Nach dem Auftreten von Ereignissen von Wernicke-Enzephalopathien im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms von Fedratinib, verhängte die FDA am 15.11.2013 ein Moratorium („Clinical Hold“) für Fedratinib. In Konsequenz wurden alle klinischen Entwicklungsprogramme am 18.11.2013 vom pU beendet. Gemäß Protokollamendment 4 beendeten alle Personen daraufhin dauerhaft die Fedratinib-Behandlung. Alle zuvor mit Fedratinib-behandelten Personen erhielten weltweit die Möglichkeit, für mindestens 90 Tage eine Thiamin-Supplementierung zu erhalten und wurden nach Beginn der Thiamin-Supplementierung für  $90 \pm 3$  Tage auf ihre Sicherheit hin beobachtet. Dieser Zeitraum wurde als "Thiamin-Supplementierungszeitraum" bezeichnet. Nach Bereitstellung zusätzlicher Sicherheits-Analysen von Seiten des pU wurde der „Clinical Hold“ am 18.08.2017 von der FDA aufgehoben.

Die Ergebnisse der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Fedratinib ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem ( $\uparrow$ ) oder niedrigem ( $\uparrow\uparrow$ ) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem ( $\downarrow$ ) oder niedrigem ( $\downarrow\downarrow$ ) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied ( $\leftrightarrow$ ) gezeigt werden konnte.

Tabelle 42: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie JAKARTA (bis zum Ende von Behandlungszyklus 6); ITT-Population

Endpunkt	Fedratinib 400 mg N = 96 <sup>1)</sup>	Placebo N = 96 <sup>1)2)</sup>	Effekt
<b>Mortalität</b>			
<b>Gesamtmortalität</b>			
Todesfälle <sup>3)</sup> , n (%)	7 (7,3)	12 (12,6)	↔
RR [95%-KI], p-Wert	0,58 [0,24; 1,40], 0,2188		
<b>Morbidität</b>			
<b>Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF (Verbesserung um 50% im TSS)<sup>4)</sup></b>			
Verbesserung um 50 % im TSS <sup>5)</sup> , n/N (%)	36/91 (39,6)	7/85 (8,2)	↑
Unterschied in den Anteilen [95%-KI] <sup>6)</sup> ; p-Wert <sup>7)</sup>	31,81 [18,2; 45,4]; < 0,0001		
<b>Sicherheit<sup>3)</sup></b>			
<b>UE CTCAE-Grad ≥ 3, n (%)</b>	52 (54,2)	35 (36,8)	↓↓
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>8)</sup>	1,67 [1,09; 2,57]; 0,0178		
<b>SUE, n (%)</b>	20 (20,8)	22 (23,2)	↔
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>8)</sup>	0,84 [0,46; 1,54]; 0,5698		
<b>Therapieabbruch aufgrund von UE, n (%)</b>	13 (13,5)	8 (8,4)	↔
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>8)</sup>	1,41 [0,58; 3,42]; 0,4511		
<b>UE von besonderem Interesse, n (%)</b>			
<b>Wernicke-Enzephalopathie<sup>9)</sup></b>	10 (10,4)	4 (4,2)	↔
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>8)</sup>	2,39 [0,75; 7,63]; 0,1288		
<b>SMQ „Blutungen“, enge Definition<sup>9)</sup></b>	0	0	↔
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>8)</sup>	n. b.		
<b>SMQ „Blutungen“, breite Definition<sup>9)</sup></b>	1 (1,0)	0	↔
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>8)</sup>	2,9E7 [0,00; n. b.]; 0,3224		
<b>Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie<sup>9)</sup></b>	21 (21,9)	18 (18,9)	↔
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>8)</sup>	1,11 [0,59; 2,08]; 0,7519		
<b>Anämie, CTCAE-Grad 3 oder 4<sup>9)</sup></b>	30 (31,2)	7 (7,4)	↓↓
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>8)</sup>	4,48 [1,97; 10,21]; < 0,0001		
<b>Thrombozytopenie, CTCAE-Grad 3 oder 4<sup>9)</sup></b>	6 (6,3)	6 (6,3)	↔
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>8)</sup>	0,81 [0,26; 2,57]; 0,7251		
<b>Erhöhung von ALT, AST oder Bilirubin im Blut, CTCAE-Grad 3 oder 4<sup>9)</sup></b>	1 (1,0)	3 (3,2)	↔
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>8)</sup>	0,31 [0,03; 2,98]; 0,2831		
<b>Hyperamylasämie oder Hyperlipasämie, CTCAE-Grad 3 oder 4<sup>9)</sup></b>	3 (3,1)	1 (1,1)	↔
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>8)</sup>	2,96 [0,31; 28,44]; 0,3243		
<b>Sekundäre Malignität<sup>9)</sup></b>	0	5 (5,3)	↑↑
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>8)</sup>	0,00 [0,00; n. b.]; 0,0154		

- <sup>1)</sup> Die Angaben zu den Ergebnissen beziehen sich auf die ITT-Population, sofern nicht anders angegeben.
- <sup>2)</sup> Für Personen im Placebo-Arm, die ein Crossover hatten, werden nur die Daten vor dem Crossover berücksichtigt.
- <sup>3)</sup> Die Angaben beziehen sich auf die Sicherheitspopulation (Fedratinib: n = 96; Placebo: n = 95). Eine Person, die in die Placebo-Gruppe randomisiert wurde, verstarb vor Behandlungsbeginn.
- <sup>4)</sup> A priori definierte Auswertungspopulation auf Basis der MFSAF-Analysepopulation (N = 170): Entspricht der ITT-Population mit einem Baseline-Wert. Folgende Personen wurden in der MFSAF-Population nicht berücksichtigt: Personen mit einem fehlendem TSS zu Baseline (Fedratinib: n = 5; Placebo: n = 11) und Personen mit einem TSS = 0 zu Baseline (Fedratinib: n = 2; Placebo: n = 4).
- <sup>5)</sup> Personen mit fehlendem TSS am Ende von Zyklus 6 oder Krankheitsprogress vor dem Ende von Zyklus 6 wurden als Non-Responder gewertet. Unklar ist, wie viele Personen zum Ende von Behandlungszyklus 6 einen fehlenden TSS oder einen Krankheitsprogress hatten bzw. wie viele Personen die Symptomansprechrate von 50 % nicht erreichten. Effektschätzer (RR) wurden für den Endpunkt nicht eingereicht.
- <sup>6)</sup> Konfidenzintervalle werden unter Verwendung der Normalapproximation berechnet. Es bestehen Inkonsistenzen in den Studienunterlagen zum angegebenen Konfidenzintervall (97,5 vs. 95 %). A priori im SAP war die Angabe mittels 95%-KI vorgesehen.
- <sup>7)</sup> Berechnung der p-Werte mittels Chi-Quadrat-Test.
- <sup>8)</sup> P-Wert mittels Log-Rank-Test bestimmt.
- <sup>9)</sup> Angaben beziehen sich auf die „insgesamt“ aufgetretenen UESI.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; n. b.: nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SMQ: Standardised MedDRA Query; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TSS: Gesamtsymptomscore; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse.

*Tabelle 43: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie JAKARTA 2 (bis zum Ende von Behandlungszyklus 6); ITT-Population*

Endpunkt	Fedratinib 400 mg N = 97 <sup>1)2)</sup>
<b>Mortalität</b>	
<b>Gesamtmortalität</b>	
Todesfälle <sup>3)</sup> , n (%)	4 (4,1)
<b>Morbidität</b>	
<b>Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF (Verbesserung um 50 % im TSS)<sup>4)</sup></b>	
Verbesserung um 50 % im TSS <sup>5)6)</sup> , n/N (%)	24/90 (26,7)
<b>Sicherheit<sup>2)</sup></b>	
<b>UE CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>, n (%)</b>	59 (60,8)
<b>SUE, n (%)</b>	26 (26,8)
<b>Therapieabbruch aufgrund von UE, n (%)</b>	13 (13,4)
<b>UE von besonderem Interesse<sup>7)</sup>, n (%)</b>	
<b>Wernicke-Enzephalopathie<sup>7)</sup></b>	13 (13,4)
<b>SMQ „Blutungen“, enge Definition<sup>5)</sup></b>	22 (22,7)
<b>SMQ „Blutungen“, breite Definition<sup>7)</sup></b>	22 (22,7)
<b>Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie<sup>7)</sup></b>	11 (11,3)
<b>Anämie, CTCAE-Grad 3 oder 4<sup>7)</sup></b>	31 (32,0)
<b>Thrombozytopenie, CTCAE-Grad 3 oder 4<sup>7)</sup></b>	21 (21,6)
<b>Erhöhung von ALT, AST oder Bilirubin im Blut, CTCAE-Grad 3 o. 4<sup>7)</sup></b>	5 (5,2)
<b>Hyperamylasämie oder Hyperlipasämie, CTCAE-Grad 3 oder 4<sup>7)</sup></b>	7 (7,2)
<b>Sekundäre Malignität<sup>7)</sup></b>	3 (3,1)
<b>Überdosierung mit der Prüfmedikation<sup>7)</sup></b>	1 (1,0)

<sup>1)</sup> Die Angaben zu den Ergebnissen beziehen sich auf die ITT-Population, sofern nicht anders angegeben.

<sup>2)</sup> In der Studie JAKARTA 2 war eine Dosiserhöhung (Titration) von 400 mg einmal täglich in 100mg-Schritten auf bis zu 600 mg möglich. Diese Dosiserhöhung entspricht nicht der Anwendung von Fedratinib gemäß Fachinformation [3]. Eine Dosiserhöhung erhielten 33 von 97 Personen (34,0 %).

<sup>3)</sup> Die Angaben beziehen sich auf die Sicherheitspopulation. Diese entspricht in der Anzahl der ITT-Population.

<sup>4)</sup> MFSAF-Analysepopulation (N = 90): Entspricht der ITT-Population mit einem Baseline-Wert (mindestens 5 der 7 Tageswerte in einer Woche vor der ersten Dosis) und einem Post-Baseline-Wert (mindestens 5 der 7 Tageswerte in einer Woche in jedem Zyklus).

<sup>5)</sup> Personen mit fehlendem TSS zum Ende von Zyklus 6 wurden als Non-Responder gewertet.

<sup>6)</sup> Unklar ist, wie viele Personen zum Ende von Behandlungszyklus 6 einen fehlenden TSS hatten und somit als Non-Responder gelten bzw. wie viele Personen die Symptomansprechrage von 50 % nicht erreichten. Personen, die im Rahmen der Studie eine Auftitrierung hatten, sind hier berücksichtigt.

<sup>7)</sup> Angaben beziehen sich auf die „insgesamt“ aufgetretenen UESI.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-to-Treat; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; SMQ: Standardised MedDRA Query; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TSS: Gesamtsymptomscore; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse.

## Referenzen

1. **Celgene.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Fedratinib (Inrebic) [unveröffentlicht]. 2019.
2. **Celgene.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Fedratinib (Inrebic); Modul 4A [unveröffentlicht]. 21.02.2019.
3. **Celgene.** Inrebic 100 mg Hartkapseln [online]. 02.2021. Berlin. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. **Celgene.** A phase 2 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: ARD12181 (JAKARTA2); Klinischer Studienbericht (CSR) vom 14. Dezember 2018 [unveröffentlicht].
5. **Celgene.** A phase 2 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: ARD12181 (JAKARTA2); Zusatzanalysen zu Wirksamkeit und Sicherheit, Patientenberichtete Endpunkte (PRO) [unveröffentlicht].
6. **Celgene.** 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; EFC12143 (JAKARTA), klinischer Studienbericht (CSR) vom 13. Dezember 2018 [unveröffentlicht].
7. **Celgene.** 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; EFC12143 (JAKARTA), Zusatzanalysen zu Wirksamkeit und Sicherheit, Patientenberichtete Endpunkte (PRO) [unveröffentlicht].
8. **Cervantes F.** How I treat splenomegaly in myelofibrosis. *Blood Cancer J* 2011;1(10):e37.
9. **Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al.** New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009;113(13):2895-2901.
10. **European Medicines Agency (EMA).** Inrebic: European public assessment report EMEA/H/C/005026/0000 [online]. 03.03.2021. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/inrebic-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/inrebic-epar-public-assessment-report_en.pdf).
11. **European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC).** EORTC Quality of Life Questionnaire: Core Questionnaire (EORTC QLQ-C30); Vers. 3.0 [online]. Lyon (FRA): Mapi Research Trust; 1995. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/eortc-quality-of-life-questionnaire-core-questionnaire>.
12. **Gale RP, Barosi G, Barbui T, Cervantes F, Dohner K, Dupriez B, et al.** What are RBC-transfusion-dependence and -independence? *Leukemia Research* 2011;35(1):8-11.

13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Tragende Gründe zum Beschluss vom 06. November 2014 – Ruxolitinib [online]. Berlin (GER): GBA; 2014. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2996/2014-11-06\\_AM-RL-XII\\_Ruxolitinib\\_2014-05-15-D-108\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2996/2014-11-06_AM-RL-XII_Ruxolitinib_2014-05-15-D-108_TrG.pdf).
14. **Guyatt GH, Norman GR, Juniper EF, Griffith LE.** A critical look at transition ratings. *J Clin Epidemiol* 2002;55(9):900-908.
15. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Allgemeine Methoden; Vers. 6.0 [online]. 05.11.2020. Köln (GER): IQWiG; 2020. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf).
16. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Ruxolitinib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung A14-17 [online]. Köln (GER): IQWiG; 12.08.2014. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-517/2014-08-13\\_Nutzenbewertung%20IQWiG\\_Ruxolitinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-517/2014-08-13_Nutzenbewertung%20IQWiG_Ruxolitinib.pdf).
17. **Kamper SJ, Ostelo RW, Knol DL, Maher CG, de Vet HC, Hancock MJ.** Global Perceived Effect scales provided reliable assessments of health transition in people with musculoskeletal disorders, but ratings are strongly influenced by current status. *J Clin Epidemiol* 2010;63(7):760-766 e761.
18. **Mesa RA, Kantarjian H, Tefferi A, Dueck A, Levy R, Vaddi K, et al.** 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* 2011;117(21):4869-4877.
19. **Mesa RA, Nagorney DS, Schwager S, Allred J, Tefferi A.** Palliative goals, patient selection, and perioperative platelet management: outcomes and lessons from 3 decades of splenectomy for myelofibrosis with myeloid metaplasia at the Mayo Clinic. *Cancer* 2006;107(2):361-370.
20. **Mesa RA, Schwager S, Radia D, Chevillat A, Hussein K, Niblack J, et al.** 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* 2009;33(9):1199-1203.
21. **Nixon A, Doll H, Kerr C, Burge R, Naegeli AN.** Interpreting change from patient reported outcome (PRO) endpoints: patient global ratings of concept versus patient global ratings of change, a case study among osteoporosis patients. *Health Qual Life Outcomes* 2016;14:25.
22. **Norman GR, Stratford P, Regehr G.** Methodological problems in the retrospective computation of responsiveness to change: the lesson of Cronbach. *J Clin Epidemiol* 1997;50(8):869-879.
23. **Pickard AS, Neary MP, Cella D.** Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007;5:70.



24. **Radbruch L, Sabatowski R, Elsner F, Everts J, Mendoza T, Cleeland C.** Validation of the German version of the brief fatigue inventory. *J Pain Symptom Manage* 2003;25(5):449-458.
25. **Scherber R, Dueck AC, Johansson P, Barbui T, Barosi G, Vannucchi AM, et al.** The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF): international prospective validation and reliability trial in 402 patients. *Blood* 2011;118(2):401-408.
26. **Tefferi A, Barosi G, Mesa RA, Cervantes F, Deeg HJ, Reilly JT, et al.** 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* 2006;108(5):1497-1503.
27. **Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, Franco V, van der Walt J, Orazi A.** European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica* 2005;90:1128–1132.
28. **Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al.** A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *New England Journal of Medicine* 2012;366(9):799-807.

## Anhang 1

### Responderanalysen EQ-5D-VAS

Die Ereigniszeitanalyse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich einer klinisch relevanten Verbesserung basierend auf einer MID von 7 oder 10 Punkten (Tabelle 44). Zu berücksichtigen ist der hohe Zensierungsanteil.

*Tabelle 44: Responderanalysen als Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands um  $\geq 7$  und  $\geq 10$  Punkte auf der EQ-5D-VAS in der Studie JAKARTA; EQ-5D-VAS HRQoL-evaluable Population*

Studie JAKARTA EQ-5D-VAS <sup>1)2)</sup>	Fedratinib N = 91	Placebo N = 88
<b>Verbesserung um <math>\geq 7</math> Punkte</b>		
Personen mit Ereignis, n (%)	29 (31,9)	21 (23,9)
Zensierungen <sup>3)</sup> , n (%)	62 (68,1)	67 (76,1)
Zensierungsgründe, n (%)	k. A.	k. A.
Zeit bis zum Event in Wochen, Median [95%-KI]	25,0 [24,3; 25,7]	24,7 [24,3; 26,9]
HR <sup>4)</sup> [95%-KI]; p-Wert <sup>5)</sup>	1,116 [0,626; 1,990]; 0,7104	
<b>Verbesserung um <math>\geq 10</math> Punkte</b>		
Personen mit Ereignis, n (%)	28 (30,8)	20 (22,7)
Zensierungen <sup>3)</sup> , n (%)	63 (69,2)	68 (77,3)
Zensierungsgründe, n (%)	k. A.	k. A.
Zeit bis zum Event in Wochen, Median [95%-KI]	25,0 [24,3; 25,7]	24,7 [24,3; 26,9]
HR <sup>4)</sup> [95%-KI]; p-Wert <sup>5)</sup>	1,132 [0,626; 2,047]; 0,6818	

<sup>1)</sup> Werte zwischen 0 (denkbar schlechtesten Gesundheitszustand) und 100 (denkbar besten Gesundheitszustand).

<sup>2)</sup> Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population anhand der für die Auswertung der EQ-5D-VAS geeigneten Population (EQ-5D-VAS HRQoL-evaluable Population), definiert als alle Personen der ITT-Population, für die ein Baseline-Wert vorlag.

<sup>3)</sup> Personen mit Baseline-Wert 0 wurden zu Tag 1 zensiert. Personen, die verstarben, die Studie beendeten oder keine Verbesserung um 50 % erreichten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert.

<sup>4)</sup> Unstratifizierter Kaplan-Meier-Schätzer.

<sup>5)</sup> Cox-Regressionsmodell mit Behandlungsarm und Baseline-Wert als Kovariaten.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL-5-Dimensions-Fragebogens; HR: Hazard Ratio; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall.