

# Amendment



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

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

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

**Wirkstoff: Fedratinib**

Dossierbewertung vom 15. Juni 2021

Datum des Amendments: 13. August 2021

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	4
1 Hintergrund.....	5
2 Fragestellung.....	6
3 Liste der verwendeten Quellen.....	6
4 Ergebnisse.....	6
4.1 Verzerrungspotential auf Endpunktebene für die Studie JAKARTA.....	6
4.2 Verzerrungspotential auf Endpunktebene für die Studie JAKARTA 2.....	6
4.3 Morbidität.....	7
4.3.1 Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF (≥ 50 % Reduktion im TSS und in den Einzeldomänen) .....	7
4.3.2 Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS .....	15
4.3.3 EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen .....	16
4.4 Lebensqualität .....	18
Referenzen .....	20
Anhang 1 .....	21
Anhang 2 .....	23

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Symptomansprechen ( $\geq 50\%$ Reduktion im TSS) mittels modifiziertem MFSAF zum Ende von Behandlungszyklus 6 in der Studie JAKARTA; Symptom-Analysepopulation.....	7
Tabelle 2:	Responderanalysen als Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline im Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF in der Studie JAKARTA (ohne Zensierung bei Crossover); MFSAF-Analysepopulation.....	8
Tabelle 3:	Responderanalysen als Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline im Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF in der Studie JAKARTA 2 (Zensierung bei Dosiserhöhung); MFSAF-Analysepopulation.....	12
Tabelle 4:	Responderanalysen als Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands um $\geq 15$ mm auf der EQ-5D-VAS in der Studie JAKARTA (mit Zensierung bei Crossover); EQ-5D-VAS HRQoL-evaluable Population.....	15
Tabelle 5:	Zensierungsgründe und -häufigkeiten für die Responderanalysen als Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 10$ Punkte gegenüber Baseline für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 in der Studie JAKARTA 2 (Zensierung bei Dosiserhöhung); MFSAF-Analysepopulation.....	16
Tabelle 6:	Zensierungsgründe und -häufigkeiten für die Responderanalysen als Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 10$ Punkte gegenüber Baseline für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 in der Studie JAKARTA 2 (Zensierung bei Dosiserhöhung); MFSAF-Analysepopulation.....	18
Tabelle 7:	Symptomansprechen ( $\geq 50\%$ Reduktion in den Einzeldomänen) mittels modifiziertem MFSAF zum Ende von Behandlungszyklus 6 in der Studie JAKARTA; Symptom-Analysepopulation.....	21
Tabelle 8:	Responderanalysen als Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline im Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF in der Studie JAKARTA (mit Zensierung bei Crossover); MFSAF-Analysepopulation.....	23

## Abkürzungsverzeichnis

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
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MFSAF	Myelofibrosis Symptom Assessment Form
MID	Minimal Important Difference
PMF	Primäre Myelofibrose
Post-ET-MF	Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose
Post-PV-MF	Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
TSS	Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score)
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

## 1 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.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten 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.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 12. März 2021 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studien wurden die pivotalen Zulassungsstudien JAKARTA (erwachsene Personen, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind) und JAKARTA 2 (erwachsene Personen, die zuvor mit Ruxolitinib behandelt wurden) für die Nutzenbewertung herangezogen. 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 Intermediärrisiko-1 mit Symptomen, Intermediärrisiko-2 oder Hochrisikostatus, die **zuvor mit Ruxolitinib behandelt wurden**.

Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juni 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 26. Juli 2021 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Der Unterausschuss Arzneimittel bat um eine zusammenfassende Darstellung und Bewertung folgender mit der Stellungnahme des pU nachgereichten Daten:

- Studie JAKARTA: Analysen zu EQ-5D-VAS (MID  $\geq$  15 %), Relatives Risiko zum Endpunkt „Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF“.
- Studien JAKARTA und JAKARTA 2: Time-to-Event-Analysen zu allen patientenberichteten Endpunkten, bei denen die Rücklaufquote ausreichend hoch ist, inkl. Zensierungshäufigkeiten und Zensierungsgründen (MFSAF, EQ-5D-VAS, EORTC QLQ-C30).

## 2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die durch den pU am 6. Juli 2021 und 30. Juli 2021 im Stimmungsverfahren zur Nutzenbewertung von Fedratinib eingegangenen Informationen und Daten zusammengefasst und bewertet.

## 3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Fedratinib wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahmen des pU vom 6. Juli 2021 und 30. Juli 2021 [1,2,3]
- Herstellerdossier zu Fedratinib [4]

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Verzerrungspotential auf Endpunktebene für die Studie JAKARTA

Auf Basis der mit der Stellungnahme des pU eingereichten umfassenden Informationen wird das Verzerrungspotential für folgende Endpunkte der Studie JAKARTA als weiterhin hoch eingestuft: „Symptomansprechen ( $\geq 50\%$  Reduktion im TSS) mittels modifiziertem MFSAF“ und „Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS (MID  $\geq 15\%$ )“. Die Gründe hierfür ergeben sich aus den bereits adressierten Angaben zum Verzerrungspotential in der Nutzenbewertung sowie den vom pU nachgereichten Informationen zu den Zensierungshäufigkeiten und -gründen.

Für den Endpunkt „Symptomansprechen ( $\geq 50\%$  Reduktion im TSS) mittels modifiziertem MFSAF“ wurde post hoc die Ereigniszeitanalyse als Zeit bis zur Verbesserung des Gesamtsymptomscore (TSS) um  $\geq 50\%$  gegenüber Baseline ausgewertet. In dieser Analyse wurden Personen mit einem Baseline-TSS-Wert von 0 zu Tag 1 und Personen, für die keine Angaben zum TSS zu Baseline vorlagen, zu Baseline zensiert. Personen, die verstarben, die Studie beendeten oder keine Verbesserung um  $50\%$  erreichten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert. Es wurden zwei unterschiedliche Analysen vorgelegt: Wenn eine Person im Placebo-Arm ein Crossover zu Fedratinib hatte (nach Progress und Entblindung konnte eine Behandlung mit Fedratinib erfolgen (N = 10)), wurden entweder die Beobachtungen nach Crossover in die Analyse mit einbezogen oder die Person wurde zum Zeitpunkt des Crossovers zensiert. Sowohl für den TSS als auch die 6 Einzeldomänen zeigt sich ein hoher Zensierungsanteil im Placebo-Arm (mehrheitlich  $\geq 60\%$ ) im Vergleich zum Fedratinib-Arm (mehrheitlich  $\geq 40\%$ ).

Für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS (MID von  $\geq 15\%$ )“ lag der Anteil an Zensierungen in beiden Studienarmen bei über  $80\%$ . Eine Zensierung aufgrund keiner erreichten Verbesserung um  $\geq 15\%$  bis zum Ende von Zyklus 6 ergab sich bei deutlich weniger Personen im Fedratinib- als im Placebo-Arm ( $73$  vs.  $54\%$ ), während deutlich mehr Personen im Placebo- als im Fedratinib-Arm Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6 waren ( $34$  vs.  $27\%$ ).

### 4.2 Verzerrungspotential auf Endpunktebene für die Studie JAKARTA 2

Für die Studie JAKARTA 2 ergeben sich aufgrund des Studiendesigns keine Änderungen im Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene.

## 4.3 Morbidität

### 4.3.1 Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF (≥ 50 % Reduktion im TSS und in den Einzeldomänen)

#### Symptomansprechen zum Ende von Behandlungszyklus 6

##### Studie JAKARTA

Die Ergebnisse für den Anteil der Personen mit einer Reduktion im TSS um ≥ 50 % zum Ende von Behandlungszyklus 6 für die Symptom-Analysepopulation sind für die Studie JAKARTA in Tabelle 1 dargestellt. Die Effektschätzer für den Endpunkt wurden vom pU im Nachgang der mündlichen Anhörung nachgereicht. Sowohl im TSS als auch in jeder einzelnen Domäne des MFSAF zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Fedratinib im Vergleich zu Placebo. Für Personen im Placebo-Arm, die einen Crossover hatten, werden nur die Daten vor dem Crossover berücksichtigt.

Für die 6 Einzeldomänen (Nachtschweiß; Juckreiz; Abdominale Beschwerden; Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite; Völlegefühl; Knochen- oder Muskelschmerzen) ergeben sich trotz teilweise niedriger Rücklaufquoten konsistente Ergebnisse zum TSS (siehe Anhang 1, Tabelle 7).

*Tabelle 1: Symptomansprechen (≥ 50 % Reduktion im TSS) mittels modifiziertem MFSAF zum Ende von Behandlungszyklus 6 in der Studie JAKARTA; Symptom-Analysepopulation*

<b>Studie JAKARTA<sup>1)</sup> Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF</b>	<b>400 mg Fedratinib N = 96<sup>3)</sup></b>	<b>Placebo N = 96<sup>3)</sup></b>
<b>Symptomansprechrate (≥ 50 % Reduktion im TSS<sup>2)</sup>) am Ende von Zyklus 6</b>		
n/N <sup>4)</sup> (%)	36/89 (40,4)	7/81 (8,6)
[95%-KI] <sup>5)</sup>	[30,2; 51,4]	[3,5; 17,0]
Unterschied in den Anteilen [95%-KI]; p-Wert <sup>6)</sup>	31,81 [19,9; 43,7]; < 0,0001	
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert <sup>6)</sup>	4,68 [2,21; 9,92]; < 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 6 Einzeldomänen des MFSAF, wenn mindestens 5 der 7 Tageswerte in einer Woche zur Verfügung standen: Nachtschweiß; Juckreiz; Abdominale Beschwerden; Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite; Völlegefühl; Knochen- oder Muskelschmerzen.

<sup>3)</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). So zeigt sich, dass deutlich mehr Personen im Placebo- als im Fedratinib-Arm aus der Analyse ausgeschlossen wurden.

<sup>4)</sup> Personen mit fehlendem TSS am Ende von Zyklus 6 oder Krankheitsprogress vor Ende von Zyklus 6 wurden als Non-Responder gewertet. Für Personen im Placebo-Arm, die einen Crossover hatten, werden nur die Daten vor dem Crossover berücksichtigt.

<sup>5)</sup> Das 95%-KI wurde mittels Clopper-Pearson-Methode bestimmt.

<sup>6)</sup> Der Unterschied in den Anteilen und sein 95%-KI, das Relative Risiko und sein 95%-KI sowie der p-Wert wurden basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test für den Vergleich von Fedratinib 400 mg mit Placebo berechnet.

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

##### Studie JAKARTA 2

Für die Studie JAKARTA 2 wurden keine weiteren Ergebnisse zum Symptomansprechen (Anteil an Personen mit einer Reduktion von ≥ 50 % im TSS und den Einzeldomänen) eingereicht, die die nicht zulassungskonforme Dosiserhöhung von mehr als 400 mg unberücksichtigt lassen.

## Symptomansprechen als Zeit bis zum ersten Ereignis

### Studie JAKARTA

In der Studie JAKARTA betrug in der Analyse ohne Zensurierung von Personen mit einem Crossover (siehe Tabelle 3) und unter Einbeziehung der Beobachtungen nach Crossover in die Analyse (Anhang 2, Tabelle 8) die mediane Zeit bis zum Ansprechen (Verbesserung um  $\geq 50\%$ ) im TSS des modifizierten MFSAF mit Fedratinib 11,9 Wochen (95%-KI: [8,0; 20,0]) und wurde in der Placebo-Gruppe nicht erreicht. Es ergibt sich für die Analyse ohne Zensurierung von Personen mit einem Crossover ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Fedratinib mit einem Hazard Ratio (HR) von 2,760 (95%-KI: [1,678; 4,538]). Auch bei allen Einzeldomänen des modifizierten MFSAF (außer „Knochen- oder Muskelschmerzen“) bestand ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Fedratinib in der Zeit bis zum Ansprechen (siehe Tabelle 2).

Zusätzlich hat der pU mit der Stellungnahme eine Sensitivitätsanalyse eingereicht, in welcher Personen im Placebo-Arm zum Zeitpunkt des Crossovers zensiert wurden. Hier zeigen sich vergleichbare robuste Ergebnisse. Hinzu kommt, dass die Einzeldomäne „Knochen- oder Muskelschmerzen“ des modifizierten MFSAF einen knappen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Fedratinib in der Zeit bis zum Ansprechen zeigte (HR: 1,738 (95%-KI: [1,002; 3,014];  $p = 0,0491$ )).

*Tabelle 2: Responderanalysen als Zeit bis zur Verbesserung um  $\geq 50\%$  gegenüber Baseline im Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF in der Studie JAKARTA (ohne Zensurierung bei Crossover); MFSAF-Analysepopulation*

Studie JAKARTA Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF <sup>1)</sup>	400 mg Fedratinib N = 91 <sup>2)</sup>	Placebo N = 85 <sup>2)</sup>	Fedratinib vs. Placebo Hazard-Ratio <sup>3)</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>3)</sup>
<b>TSS – Zeit bis zur Verbesserung um <math>\geq 50\%</math> gegenüber Baseline</b>			
Personen mit Ereignis, n (%)	56 (61,5)	22 (25,9)	2,760 [1,678; 4,538] 0,0001
Zensurierungen <sup>4)</sup> , n (%)	35 (38,5)	63 (74,1)	
<i>Zensurierungsgründe, n (%)</i>			
(1) Zensiert zu Tag 0 (nur eine Baseline-Visite, die 1 Tag vor Randomisierung stattfand)	1/35 (2,9)	2/63 (3,2)	
(2) Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	2/35 (5,7)	4/63 (6,3)	
(3) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	7/35 (20,0)	20/63 (31,7)	
(4) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (keine Verbesserung um $\geq 50\%$ bis zum Ende von Zyklus 6)	25/35 (71,4)	37/63 (58,7)	
Zeit bis zum Event in Wochen, Median [95%-KI]	11,9 [8,0; 20,0]	n. b.	



<b>Studie JAKARTA Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF<sup>1)</sup></b>	<b>400 mg Fedratinib N = 91<sup>2)</sup></b>	<b>Placebo N = 85<sup>2)</sup></b>	<b>Fedratinib vs. Placebo Hazard-Ratio<sup>3)</sup> [95%-KI] p-Wert<sup>3)</sup></b>	
<b>Nachtschweiß – Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline</b>				
Personen mit Ereignis, n (%)	60 (65,9)	30 (35,3)	2,225 [1,428; 3,468] 0,0004	
Zensierungen <sup>4)</sup> , n (%)	31 (34,1)	55 (64,7)		
<i>Zensierungsgründe, n (%)</i>				
(1) Zensiert zu Tag 0 (nur eine Baseline-Visite, die 1 Tag vor Randomisierung stattfand)	1/31 (3,2)	2/55 (3,6)		
(2) Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	19/31 (61,3)	26/55 (47,3)		
(3) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	3/31 (9,7)	11/55 (20,0)		
(4) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (keine Verbesserung um ≥ 50 % bis zum Ende von Zyklus 6)	8/31 (25,8)	16/55 (29,1)		
Zeit bis zum Event in Wochen, Median [95%-KI]	4,1 [4,0; 7,6]	12,6 [8,0; n. b.]		
<b>Juckreiz – Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline</b>				
Personen mit Ereignis, n (%)	44 (48,4)	20 (23,5)		1,797 [1,058; 3,052] 0,0301
Zensierungen <sup>4)</sup> , n (%)	47 (51,6)	65 (76,5)		
<i>Zensierungsgründe, n (%)</i>				
(1) Zensiert zu Tag 0 (nur eine Baseline-Visite, die 1 Tag vor Randomisierung stattfand)	1/47 (2,1)	1/65 (1,5)		
(2) Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	24/47 (51,1)	31/65 (47,7)		
(3) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	3/47 (6,4)	17/65 (26,2)		
(4) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (keine Verbesserung um ≥ 50 % bis zum Ende von Zyklus 6)	19/47 (40,4)	16/65 (24,6)		
Zeit bis zum Event in Wochen, Median [95%-KI]	8,0 [7,9; 20,0]	n. b. [12,0; n. b.]		

<b>Studie JAKARTA Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF<sup>1)</sup></b>	<b>400 mg Fedratinib N = 91<sup>2)</sup></b>	<b>Placebo N = 85<sup>2)</sup></b>	<b>Fedratinib vs. Placebo Hazard-Ratio<sup>3)</sup> [95%-KI] p-Wert<sup>3)</sup></b>
<b>Abdominale Beschwerden – Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline</b>			
Personen mit Ereignis, n (%)	52 (57,1)	25 (29,4)	1,980 [1,227; 3,195] 0,0051
Zensierungen <sup>4)</sup> , n (%)	39 (42,9)	60 (70,6)	
<i>Zensierungsgründe, n (%)</i>			
(1) Zensiert zu Tag 0 (nur eine Baseline-Visite, die 1 Tag vor Randomisierung stattfand)	1/39 (2,6)	1/60 (1,7)	
(2) Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	10/39 (25,6)	14/60 (23,3)	
(3) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	6/39 (15,4)	17/60 (28,3)	
(4) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (keine Verbesserung um ≥ 50 % bis zum Ende von Zyklus 6)	22/39 (56,4)	28/60 (46,7)	
Zeit bis zum Event in Wochen, Median [95%-KI]	8,1 [8,0; 16,1]	n. b. [18,0; n. b.]	
<b>Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite – Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline</b>			
Personen mit Ereignis, n (%)	50 (54,9)	24 (28,2)	1,854 [1,137; 3,023] 0,0133
Zensierungen <sup>4)</sup> , n (%)	41 (45,1)	61 (71,8)	
<i>Zensierungsgründe, n (%)</i>			
(1) Zensiert zu Tag 0 (nur eine Baseline-Visite, die 1 Tag vor Randomisierung stattfand)	1/41 (2,4)	1/61 (1,6)	
(2) Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	22/41 (53,7)	30/61 (49,2)	
(3) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	4/41 (9,8)	15/61 (24,6)	
(4) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (keine Verbesserung um ≥ 50 % bis zum Ende von Zyklus 6)	14/41 (34,1)	15/61 (24,6)	
Zeit bis zum Event in Wochen, Median [95%-KI]	8,0 [4,3; 12,0]	24,0 [8,0; n. b.]	

<b>Studie JAKARTA Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF<sup>1)</sup></b>	<b>400 mg Fedratinib N = 91<sup>2)</sup></b>	<b>Placebo N = 85<sup>2)</sup></b>	<b>Fedratinib vs. Placebo Hazard-Ratio<sup>3)</sup> [95%-KI] p-Wert<sup>3)</sup></b>
<b>Völlegefühl – Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline</b>			
Personen mit Ereignis, n (%)	53 (58,2)	24 (28,2)	2,240 [1,377; 3,645] 0,0012
Zensierungen <sup>4)</sup> , n (%)	38 (41,8)	61 (71,8)	
<i>Zensierungsgründe, n (%)</i>			
(1) Zensiert zu Tag 0 (nur eine Baseline-Visite, die 1 Tag vor Randomisierung stattfand)	0/38 (0,0)	1/61 (1,6)	
(2) Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	16/38 (42,1)	18/61 (29,5)	
(3) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	6/38 (15,8)	15/61 (24,6)	
(4) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (keine Verbesserung um ≥ 50 % bis zum Ende von Zyklus 6)	16/38 (42,1)	27/61 (44,3)	
Zeit bis zum Event in Wochen, Median [95%-KI]	11,9 [8,0; 12,3]	n. b. [12,0; n. b.]	
<b>Knochen- oder Muskelschmerzen – Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline</b>			
Personen mit Ereignis, n (%)	37 (40,7)	21 (24,7)	1,682 [0,978; 2,893] 0,0602
Zensierungen <sup>4)</sup> , n (%)	54 (59,3)	64 (75,3)	
<i>Zensierungsgründe, n (%)</i>			
(1) Zensiert zu Tag 0 (nur eine Baseline-Visite, die 1 Tag vor Randomisierung stattfand)	1/54 (1,9)	1/64 (1,6)	
(2) Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	18/54 (33,3)	19/64 (29,7)	
(3) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	6/54 (11,1)	15/64 (23,4)	
(4) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (keine Verbesserung um ≥ 50 % bis zum Ende von Zyklus 6)	29/54 (53,7)	29/64 (45,3)	
Zeit bis zum Event in Wochen, Median [95%-KI]	24,0 [8,1; n. b.]	n. b.	

<sup>1)</sup> Der TSS ist definiert als der Durchschnittswert des täglichen Gesamtscores der 6 Einzeldomänen des MFSAF, wenn mindestens 5 der 7 Tageswerte in einer Woche zur Verfügung standen: Nachtschweiß; Juckreiz; Abdominale Beschwerden; Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite; Völlegefühl; Knochen- oder Muskelschmerzen.

<sup>2)</sup> Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population anhand der für die Auswertung des modifizierten MFSAF geeigneten Population (Modified MFSAF HRQoL-evaluable Population), definiert als alle Personen der ITT-Population, für die ein Baseline-Wert vorlag (mindestens 5 der 7 Tageswerte in einer Woche).

<sup>3)</sup> Cox-Regressions-Modell mit Behandlungsarm und Baseline-Wert als Kovariaten.

<sup>4)</sup> Personen mit einem 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. Wenn eine Person im Placebo-Arm ein Crossover hatte, wurden die Beobachtungen nach Crossover in die Analyse einbezogen.

Abkürzungen: HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; n. b.: nicht berechenbar; TSS: Gesamtsymptomscore.

## Studie JAKARTA 2

In der Studie JAKARTA 2 zeigte sich bei 44,4 % der Patientinnen und Patienten eine Verbesserung um  $\geq 50$  % im TSS des modifizierten MFSAF. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen im TSS betrug 23,7 Wochen (95%-KI: [8,4; nicht erreicht]). Bei den Einzeldomänen des modifizierten MFSAF, die in den TSS eingehen, betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen zwischen 4,3 Wochen (95%-KI: [4,0; 8,0]) bei „Nachtschweiß“ und 16,0 Wochen (95%-KI: [8,1; nicht erreicht]) bei „Knochen- oder Muskelschmerzen“.

*Tabelle 3: Responderanalysen als Zeit bis zur Verbesserung um  $\geq 50$  % gegenüber Baseline im Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF in der Studie JAKARTA 2 (Zensierung bei Dosiserhöhung); MFSAF-Analysepopulation*

<b>Studie JAKARTA 2 Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF<sup>1)</sup></b>	<b>400 mg Fedratinib N = 90<sup>2)</sup></b>
<b>TSS – Zeit bis zur Verbesserung um <math>\geq 50</math> % gegenüber Baseline</b>	
Personen mit Ereignis, n (%)	40 (44,4)
Zensierungen <sup>3)</sup> , n (%)	50 (55,6)
<i>Zensierungsgründe, n (%)</i>	
(1) Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	0/50 (0,0)
(2) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	17/50 (34,0)
(3) Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis bis Ende von Zyklus 6)	16/50 (32,0)
(4) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	17/50 (34,0)
Zeit bis zum Event in Wochen, Median [95%-KI]	23,7 [8,4; n. b.]
<b>Nachtschweiß – Zeit bis zur Verbesserung um <math>\geq 50</math> % gegenüber Baseline</b>	
Personen mit Ereignis, n (%)	55 (61,1)
Zensierungen <sup>3)</sup> , n (%)	35 (38,9)
<i>Zensierungsgründe, n (%)</i>	
(1) Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	12/35 (34,3)
(2) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	10/35 (28,6)
(3) Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis bis Ende von Zyklus 6)	5/35 (14,3)
(4) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	8/35 (22,9)
Zeit bis zum Event in Wochen, Median [95%-KI]	4,3 [4,0; 8,0]

<b>Studie JAKARTA 2 Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF<sup>1)</sup></b>	<b>400 mg Fedratinib N = 90<sup>2)</sup></b>
<b>Juckreiz – Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline</b>	
Personen mit Ereignis, n (%)	33 (36,7)
Zensierungen <sup>3)</sup> , n (%)	57 (63,3)
<i>Zensierungsgründe, n (%)</i>	
(1) Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	29/57 (50,9)
(2) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	9/57 (15,8)
(3) Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis bis Ende von Zyklus 6)	6/57 (10,5)
(4) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	13/57 (22,8)
Zeit bis zum Event in Wochen, Median [95%-KI]	8,0 [7,7; n. b.]
<b>Abdominale Beschwerden – Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline</b>	
Personen mit Ereignis, n (%)	45 (50,0)
Zensierungen <sup>3)</sup> , n (%)	45 (50,0)
<i>Zensierungsgründe, n (%)</i>	
(1) Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	3/45 (6,7)
(2) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	17/45 (37,8)
(3) Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis bis Ende von Zyklus 6)	11/45 (24,4)
(4) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	14/45 (31,1)
Zeit bis zum Event in Wochen, Median [95%-KI]	15,9 [8,1; 23,9]
<b>Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite – Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline</b>	
Personen mit Ereignis, n (%)	54 (60,0)
Zensierungen <sup>3)</sup> , n (%)	36 (40,0)
<i>Zensierungsgründe, n (%)</i>	
(1) Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	16/36 (44,4)
(2) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	10/36 (27,8)
(3) Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis bis Ende von Zyklus 6)	7/36 (19,4)
(4) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	3/36 (8,3)
Zeit bis zum Event in Wochen, Median [95%-KI]	7,7 [4,1; 8,0]

<b>Studie JAKARTA 2 Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF<sup>1)</sup></b>	<b>400 mg Fedratinib N = 90<sup>2)</sup></b>
<b>Völlegefühl – Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline</b>	
Personen mit Ereignis, n (%)	49 (54,4)
Zensierungen <sup>3)</sup> , n (%)	41 (45,6)
<i>Zensierungsgründe, n (%)</i>	
(1) Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	5/41 (12,2)
(2) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	14/41 (34,1)
(3) Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis bis Ende von Zyklus 6)	10/41 (24,4)
(4) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	12/41 (29,3)
Zeit bis zum Event in Wochen, Median [95%-KI]	9,6 [8,0; 16,0]
<b>Knochen- oder Muskelschmerzen – Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline</b>	
Personen mit Ereignis, n (%)	39 (43,3)
Zensierungen <sup>3)</sup> , n (%)	51 (56,7)
<i>Zensierungsgründe, n (%)</i>	
(1) Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	10/51 (19,6)
(2) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	17/51 (33,3)
(3) Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis bis Ende von Zyklus 6)	14/51 (27,5)
(4) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	10/51 (19,6)
Zeit bis zum Event in Wochen, Median [95%-KI]	16,0 [8,1; n. b.]

<sup>1)</sup> Der TSS ist definiert als der Durchschnittswert des täglichen Gesamtscores der 6 Einzeldomänen des MFSAF, wenn mindestens 5 der 7 Tageswerte in einer Woche zur Verfügung standen: Nachtschweiß; Juckreiz; Abdominale Beschwerden; Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite; Völlegefühl; Knochen- oder Muskelschmerzen.

<sup>2)</sup> Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population anhand der für die Auswertung des modifizierten MFSAF geeigneten Population (Modified MFSAF HRQoL-evaluable Population), definiert als alle Patientinnen und Patienten der ITT-Population, für die ein Baseline-Wert vorlag (mindestens 5 der 7 Tageswerte in einer Woche).

<sup>3)</sup> Personen mit Titration > 400 mg wurden zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung zensiert. Personen mit Baseline-Wert 0 wurden zum Tag 1 zensiert. Personen, die verstarben, die Studie beendeten oder keine Verbesserung um 50 % erreichten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert. Fehlende Werte nach Baseline wurden als Nicht-Verbesserung gewertet.

Abkürzungen: HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MFSAF: Myelofibrosiss Symptom Assessment Form; n. b.: nicht berechenbar; TSS: Gesamtsymptomscore.

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

#### Studie JAKARTA

Die Analyse ergab eine mediane Zeit bis zur Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands von 26,4 Monaten mit Fedratinib und 24,9 Monaten in der Kontrollgruppe, der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht signifikant (HR: 0,866 (95%-KI: [0,401; 1,870]; p = 0,7148)).

*Tabelle 4: Responderanalysen als Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands um  $\geq 15$  mm auf der EQ-5D-VAS in der Studie JAKARTA (mit Zensierung bei Crossover); EQ-5D-VAS HRQoL-evaluable Population*

<b>Studie JAKARTA Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands um <math>\geq 15</math> mm auf der EQ-5D-VAS<sup>1)</sup></b>	<b>Fedratinib N = 91<sup>2)</sup></b>	<b>Placebo N = 88<sup>2)</sup></b>
Personen mit Ereignis, n (%)	17 (18,7)	12 (13,6)
Zensierungen <sup>3)</sup> , n (%)	74 (81,3)	76 (86,4)
<i>Zensierungsgründe, n (%)</i>		
(1) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht- fehlenden Wert (Crossover vor Ende von Zyklus 6)	0/74 (0,0)	9/76 (11,8)
(2) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht- fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	20/74 (27,0)	26/76 (34,2)
(3) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht- fehlenden Wert (keine Verbesserung um $\geq 15$ mm bis zum Ende von Zyklus 6)	54/74 (73,0)	41/76 (53,9)
Zeit bis zum Event in Wochen, Median [95%-KI]	26,4 [25,0; 26,4]	24,9 [24,3; n. b.]
Hazard Ratio <sup>4)</sup> [95%-KI]; p-Wert <sup>5)</sup>	0,866 [0,401; 1,870]; 0,7148	

<sup>1)</sup> Werte zwischen 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) und 100 (denkbar bester 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. Wenn eine Person im Placebo-Arm ein Crossover hatte, wurden die Beobachtungen nach Crossover ausgeschlossen. Bei intermittierend fehlenden Werten wird davon ausgegangen, dass sie sich nicht verbessert haben. Monotone fehlende Werte wurden bei der letzten nicht fehlenden Visite zensiert.

<sup>4)</sup> Cox-Regressionsmodell mit Behandlungsarm und Baseline-Wert als Kovariaten.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL-5-Dimensions-Fragebogens; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar.

### 4.3.3 EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen

Daten sind der Nutzenbewertung zu entnehmen. Ergänzend wurden vom pU Daten zu Zensierungsgründen und -häufigkeiten eingereicht; diese sind nachfolgend dargestellt.

*Tabelle 5: Zensierungsgründe und -häufigkeiten für die Responderanalysen als Zeit bis zur Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 in der Studie JAKARTA 2 (Zensierung bei Dosiserhöhung); MFSAF-Analysepopulation*

<b>Studie JAKARTA 2 Zeit bis zur Verbesserung um <math>\geq 10</math> Punkte gegenüber Baseline für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30</b>	<b>400 mg Fedratinib N = 90 n (%)</b>
<b>Erschöpfung – Zensierungsgründe und -häufigkeiten<sup>1)</sup></b>	
(1) Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/23 (8,7)
(2) Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	5/23 (21,7)
(3) Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um $\geq 10$ Punkte)	9/23 (39,1)
(4) Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	7/23 (30,4)
<b>Übelkeit und Erbrechen – Zensierungsgründe und -häufigkeiten<sup>1)</sup></b>	
(1) Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/66 (3,0)
(2) Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	9/66 (13,6)
(3) Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um $\geq 10$ Punkte)	31/66 (47,0)
(4) Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	24/66 (36,4)
<b>Schmerz – Zensierungsgründe und -häufigkeiten<sup>1)</sup></b>	
(1) Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/39 (5,1)
(2) Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	5/39 (12,8)
(3) Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um $\geq 10$ Punkte)	18/39 (46,2)
(4) Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	14/39 (35,9)
<b>Dyspnoe – Zensierungsgründe und -häufigkeiten<sup>1)</sup></b>	
(1) Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/45 (4,4)
(2) Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	5/45 (11,1)
(3) Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um $\geq 10$ Punkte)	22/45 (48,9)
(4) Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	16/45 (35,6)



<b>Studie JAKARTA 2 Zeit bis zur Verbesserung um <math>\geq 10</math> Punkte gegenüber Baseline für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30</b>	<b>400 mg Fedratinib N = 90 n (%)</b>
<b>Schlaflosigkeit – Zensierungsgründe und -häufigkeiten<sup>1)</sup></b>	
(1) Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/44 (4,5)
(2) Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	7/44 (15,9)
(3) Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um $\geq 10$ Punkte)	23/44 (52,3)
(4) Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	12/44 (27,3)
<b>Appetitverlust – Zensierungsgründe und -häufigkeiten<sup>1)</sup></b>	
(1) Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/40 (5,0)
(2) Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	7/40 (17,5)
(3) Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um $\geq 10$ Punkte)	19/40 (47,5)
(4) Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	12/40 (30,0)
<b>Obstipation – Zensierungsgründe und -häufigkeiten<sup>1)</sup></b>	
(1) Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/68 (2,9)
(2) Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	9/68 (13,2)
(3) Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um $\geq 10$ Punkte)	36/68 (52,9)
(4) Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	21/68 (30,9)
<b>Diarrhoe – Zensierungsgründe und -häufigkeiten<sup>1)</sup></b>	
(1) Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/69 (2,9)
(2) Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	9/69 (13,0)
(3) Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um $\geq 10$ Punkte)	36/69 (52,2)
(4) Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	22/69 (31,9)

<sup>1)</sup> Personen mit Titration > 400 mg wurden zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung zensiert. Personen mit Baseline-Wert 0 wurden zum Tag 1 zensiert. Personen, die verstarben, die Studie beendeten oder keine Verbesserung um 50 % erreichten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert. Fehlende Werte nach Baseline wurden als Nicht-Verbesserung gewertet.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; ITT: Intention-to-Treat; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; TSS: Gesamtsymptomscore.

## 4.4 Lebensqualität

### EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen

Daten sind der Nutzenbewertung zu entnehmen. Ergänzend wurden vom pU Daten zu Zensierungsgründen und -häufigkeiten eingereicht; diese sind nachfolgend dargestellt.

*Tabelle 6: Zensierungsgründe und -häufigkeiten für die Responderanalysen als Zeit bis zur Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 in der Studie JAKARTA 2 (Zensierung bei Dosiserhöhung); MFSAF-Analysepopulation*

<b>Studie JAKARTA 2 Zeit bis zur Verbesserung um <math>\geq 10</math> Punkte gegenüber Baseline für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30</b>	<b>400 mg Fedratinib N = 90 n (%)</b>
<b>Globaler Gesundheitsstatus – Zensierungsgründe und -häufigkeiten<sup>1)</sup></b>	
(1) Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/45 (4,4)
(2) Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	8/45 (17,8)
(3) Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um $\geq 10$ Punkte)	20/45 (44,4)
(4) Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	15/45 (33,3)
<b>Körperliche Funktion – Zensierungsgründe und -häufigkeiten<sup>1)</sup></b>	
(1) Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/45 (4,4)
(2) Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	9/45 (20,0)
(3) Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um $\geq 10$ Punkte)	22/45 (48,9)
(4) Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	12/45 (26,7)
<b>Rollenfunktion – Zensierungsgründe und -häufigkeiten<sup>1)</sup></b>	
(1) Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/38 (5,3)
(2) Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	6/38 (15,8)
(3) Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um $\geq 10$ Punkte)	19/38 (50,0)
(4) Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	11/38 (28,9)
<b>Emotionale Funktion – Zensierungsgründe und -häufigkeiten<sup>1)</sup></b>	
(1) Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/49 (4,1)
(2) Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	7/49 (14,3)
(3) Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um $\geq 10$ Punkte)	24/49 (49,0)
(4) Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	16/49 (32,7)

<b>Studie JAKARTA 2 Zeit bis zur Verbesserung um <math>\geq 10</math> Punkte gegenüber Baseline für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30</b>	<b>400 mg Fedratinib N = 90 n (%)</b>
<b>Kognitive Funktion – Zensierungsgründe und -häufigkeiten<sup>1)</sup></b>	
(1) Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/51 (3,9)
(2) Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	10/51 (19,6)
(3) Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um $\geq 10$ Punkte)	22/51 (43,1)
(4) Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	17/51 (33,3)
<b>Soziale Funktion – Zensierungsgründe und -häufigkeiten<sup>1)</sup></b>	
(1) Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/48 (4,2)
(2) Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	9/48 (18,8)
(3) Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um $\geq 10$ Punkte)	21/48 (43,8)
(4) Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	16/48 (33,3)
<b>Finanzielle Schwierigkeiten – Zensierungsgründe und -häufigkeiten<sup>1)</sup></b>	
(1) Zensiert zu Baseline (keine Visite nach Baseline)	2/73 (2,7)
(2) Zensiert zum Datum vor der Visite am Ende von Zyklus 6 mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	10/73 (13,7)
(3) Zensiert zum Datum der Visite am Ende von Zyklus 6 oder der Visite am Ende der Behandlung oder der Visite an Tag 1 von Zyklus 13 oder der Follow-up-Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (kein Ereignis: keine Verbesserung um $\geq 10$ Punkte)	35/73 (47,9)
(4) Zensiert zum Datum der Visite mit einem nicht-fehlenden Wert aufgrund von Dosistitration	26/73 (35,6)

<sup>1)</sup> Personen mit Titration > 400 mg wurden zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung zensiert. Patienten mit Baseline-Wert 0 wurden zum Tag 1 zensiert. Patienten, die verstarben, die Studie beendeten oder keine Verbesserung um 50 % erreichten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert. 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; ITT: Intention-to-Treat; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; TSS: Gesamtsymptomscore.

## Referenzen

1. **Bristol-Myers Squibb.** Fedratinib (Inrebic); Zusätzliche Analysen für die Stellungnahme [unveröffentlicht]. 06.07.2021.
2. **Bristol-Myers Squibb.** Schriftliche Stellungnahme zu Fedratinib (Inrebic) [unveröffentlicht]. 30.07.2021.
3. **Celgene.** Analysen für das Nutzendossier: JAKARTA; Patientenberichtete Endpunkte (PRO) [unveröffentlicht]. 2021.
4. **Celgene.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Fedratinib (Inrebic); Modul 4A [unveröffentlicht]. 21.02.2019.

## Anhang 1

Tabelle 7: Symptomansprechen ( $\geq 50$  % Reduktion in den Einzeldomänen) 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 <sup>2)</sup>	Placebo N = 96 <sup>2)</sup>
<b>Nachtschweiß<sup>3)</sup> – Symptomansprechrates (<math>\geq 50</math> % Reduktion) am Ende von Zyklus 6</b>		
n/N <sup>4)</sup> (%)	42/72 (58,3)	13/59 (22,0)
[95%-KI] <sup>5)</sup>	[46,1, 69,8]	[12,3; 34,7]
Unterschied in den Anteilen [95%-KI]; p-Wert <sup>6)</sup>	36,3 [20,8; 51,8]	
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert <sup>6)</sup>	2,65 [1,58; 4,44]; < 0,0001	
<b>Juckreiz<sup>3)</sup> – Symptomansprechrates (<math>\geq 50</math> % Reduktion) am Ende von Zyklus 6</b>		
n/N <sup>4)</sup> (%)	26/67 (38,8)	11/54 (20,4)
[95%-KI] <sup>5)</sup>	[27,1; 51,5]	[10,6; 33,5]
Unterschied in den Anteilen [95%-KI]; p-Wert <sup>6)</sup>	18,4 [2,6; 34,3]	
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert <sup>6)</sup>	1,91 [1,04; 3,50]; 0,0293	
<b>Abdominale Beschwerden<sup>3)</sup> – Symptomansprechrates (<math>\geq 50</math> % Reduktion) am Ende von Zyklus 6</b>		
n/N <sup>4)</sup> (%)	33/81 (40,7)	11/71 (15,5)
[95%-KI] <sup>5)</sup>	[29,9; 52,2]	[8,0; 26,0]
Unterschied in den Anteilen [95%-KI]; p-Wert <sup>6)</sup>	25,2 [11,6; 38,9]	
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert <sup>6)</sup>	2,63 [1,44; 4,81]; 0,0006	
<b>Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite<sup>3)</sup> – Symptomansprechrates (<math>\geq 50</math> % Reduktion) am Ende von Zyklus 6</b>		
n/N <sup>4)</sup> (%)	29/69 (42,0)	13/55 (23,6)
[95%-KI] <sup>5)</sup>	[30,2; 54,5]	[13,2; 37,0]
Unterschied in den Anteilen [95%-KI]; p-Wert <sup>6)</sup>	18,4 [2,2; 34,6]	
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert <sup>6)</sup>	1,78 [1,03; 3,08]; 0,0323	
<b>Völlegefühl<sup>3)</sup> – Symptomansprechrates (<math>\geq 50</math> % Reduktion) am Ende von Zyklus 6</b>		
n/N <sup>4)</sup> (%)	38/75 (50,7)	12/67 (17,9)
[95%-KI] <sup>5)</sup>	[38,9; 62,4]	[9,6; 29,2]
Unterschied in den Anteilen [95%-KI]; p-Wert <sup>6)</sup>	32,8 [18,2; 47,3]	
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert <sup>6)</sup>	2,83 [1,62; 4,95]; < 0,0001	
<b>Knochen- oder Muskelschmerzen<sup>3)</sup> – Symptomansprechrates (<math>\geq 50</math> % Reduktion) am Ende von Zyklus 6</b>		
n/N <sup>4)</sup> (%)	24/73 (32,9)	9/66 (13,6)
[95%-KI] <sup>5)</sup>	[22,3; 44,9]	[6,4; 24,3]
Unterschied in den Anteilen [95%-KI]; p-Wert <sup>6)</sup>	19,2 [5,7; 32,8]	
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert <sup>6)</sup>	2,41 [1,21; 4,81]; 0,0080	

- <sup>1)</sup> Für Personen im Placebo-Arm, die ein Crossover hatten, werden nur die Daten vor dem Crossover berücksichtigt.
- <sup>2)</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). So zeigt sich, dass deutlich mehr Personen im Placebo- als im Fedratinib-Arm aus der Analyse ausgeschlossen wurden.
- <sup>3)</sup> Der TSS ist definiert als der Durchschnittswert des täglichen Gesamtscores der 6 Einzeldomänen des MFSAF, wenn mindestens 5 der 7 Tageswerte in einer Woche zur Verfügung standen: Nachtschweiß; Juckreiz; Abdominale Beschwerden; Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite; Völlegefühl; Knochen- oder Muskelschmerzen.
- <sup>4)</sup> Personen mit fehlendem TSS am Ende von Zyklus 6 oder Krankheitsprogress vor dem Ende von Zyklus 6 wurden als Non-Responder gewertet. Für Personen im Placebo-Arm, die einen Crossover hatten, werden nur die Daten vor dem Crossover berücksichtigt.
- <sup>5)</sup> Das 95%-KI wurde mittels Clopper-Pearson-Methode bestimmt.
- <sup>6)</sup> Der Unterschied in den Anteilen und sein 95%-KI, das Relative Risiko und sein 95%-KI sowie der p-Wert wurden basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test für den Vergleich von Fedratinib 400 mg mit Placebo berechnet.

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

## Anhang 2

Zusätzlich hat der pU mit der Stellungnahme eine Sensitivitätsanalyse eingereicht, in welcher Personen im Placebo-Arm zum Zeitpunkt des Crossovers zensiert wurden (siehe Tabelle 8).

*Tabelle 8: Responderanalysen als Zeit bis zur Verbesserung um  $\geq 50$  % gegenüber Baseline im Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF in der Studie JAKARTA (mit Zensierung bei Crossover); MFSAF-Analysepopulation*

Studie JAKARTA Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF <sup>1)</sup>	400 mg Fedratinib N = 91 <sup>2)</sup>	Placebo N = 85 <sup>2)</sup>	Fedratinib vs. Placebo Hazard-Ratio <sup>3)</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>3)</sup>
<b>TSS – Zeit bis zur Verbesserung um <math>\geq 50</math> % gegenüber Baseline</b>			
Personen mit Ereignis, n (%)	56 (61,5)	21 (24,7)	2,839 [1,712; 4,707] 0,0001
Zensierungen <sup>4)</sup> , n (%)	35 (38,5)	64 (75,3)	
<i>Zensierungsgründe, n (%)</i>			
(1) Zensiert zu Tag 0 (nur eine Baseline-Visite, die 1 Tag vor Randomisierung stattfand)	1/35 (2,9)	2/64 (3,1)	
(2) Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	2/35 (5,7)	4/64 (6,3)	
(3) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Crossover vor Ende von Zyklus 6)	0/35 (0,0)	6/64 (9,4)	
(4) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	7/35 (20,0)	18/64 (28,1)	
(5) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (keine Verbesserung um $\geq 50$ % bis zum Ende von Zyklus 6)	25/35 (71,4)	34/64 (53,1)	
Zeit bis zum Event in Wochen, Median [95%-KI]	11,9 [8,0; 20,0]	n. b.	
<b>Nachtschweiß – Zeit bis zur Verbesserung um <math>\geq 50</math> % gegenüber Baseline</b>			
Personen mit Ereignis, n (%)	60 (65,9)	28 (32,9)	2,307 [1,466; 3,629] 0,0003
Zensierungen <sup>4)</sup> , n (%)	31 (34,1)	57 (67,1)	
<i>Zensierungsgründe, n (%)</i>			
(1) Zensiert zu Tag 0 (nur eine Baseline-Visite, die 1 Tag vor Randomisierung stattfand)	1/31 (3,2)	2/57 (3,5)	
(2) Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	19/31 (61,3)	26/57 (45,6)	
(3) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Crossover vor Ende von Zyklus 6)	0/31 (0,0)	5/57 (8,8)	
(4) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	3/31 (9,7)	10/57 (17,5)	
(5) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (keine Verbesserung um $\geq 50$ % bis zum Ende von Zyklus 6)	8/31 (25,8)	14/57 (24,6)	
Zeit bis zum Event in Wochen, Median [95%-KI]	4,1 [4,0; 7,6]	12,6 [8,0; n. b.]	

<b>Studie JAKARTA Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF<sup>1)</sup></b>	<b>400 mg Fedratinib N = 91<sup>2)</sup></b>	<b>Placebo N = 85<sup>2)</sup></b>	<b>Fedratinib vs. Placebo Hazard-Ratio<sup>3)</sup> [95%-KI] p-Wert<sup>3)</sup></b>
<b>Juckreiz – Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline</b>			
Personen mit Ereignis, n (%)	44 (48,4)	19 (22,4)	1,841 [1,074; 3,156] 0,0265
Zensierungen <sup>4)</sup> , n (%)	47 (51,6)	66 (77,6)	
<i>Zensierungsgründe, n (%)</i>			
(1) Zensiert zu Tag 0 (nur eine Baseline-Visite, die 1 Tag vor Randomisierung stattfand)	1/47 (2,1)	1/66 (1,5)	
(2) Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	24/47 (51,1)	31/66 (47,0)	
(3) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Crossover vor Ende von Zyklus 6)	0/47 (0,0)	5/66 (7,6)	
(4) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	3/47 (6,4)	15/66 (22,7)	
(5) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (keine Verbesserung um ≥ 50 % bis zum Ende von Zyklus 6)	19/47 (40,4)	14/66 (21,2)	
Zeit bis zum Event in Wochen, Median [95%-KI]	8,0 [7,9; 20,0]	n. b. [12,0; n. b.]	
<b>Abdominale Beschwerden – Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline</b>			
Personen mit Ereignis, n (%)	52 (57,1)	23 (27,1)	2,087 [1,276; 3,414] 0,0034
Zensierungen <sup>4)</sup> , n (%)	39 (42,9)	62 (72,9)	
<i>Zensierungsgründe, n (%)</i>			
(1) Zensiert zu Tag 0 (nur eine Baseline-Visite, die 1 Tag vor Randomisierung stattfand)	1/39 (2,6)	1/62 (1,6)	
(2) Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	10/39 (25,6)	14/62 (22,6)	
(3) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Crossover vor Ende von Zyklus 6)	0/39 (0,0)	6/62 (9,7)	
(4) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	6/39 (15,4)	16/62 (25,8)	
(5) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (keine Verbesserung um ≥ 50 % bis zum Ende von Zyklus 6)	22/39 (56,4)	25/62 (40,3)	
Zeit bis zum Event in Wochen, Median [95%-KI]	8,1 [8,0; 16,1]	n. b. [20,4; n. b.]	



<b>Studie JAKARTA Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF<sup>1)</sup></b>	<b>400 mg Fedratinib N = 91<sup>2)</sup></b>	<b>Placebo N = 85<sup>2)</sup></b>	<b>Fedratinib vs. Placebo Hazard-Ratio<sup>3)</sup> [95%-KI] p-Wert<sup>3)</sup></b>
<b>Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite – Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline</b>			
Personen mit Ereignis, n (%)	50 (54,9)	24 (28,2)	1,818 [1,115; 2,963] 0,0165
Zensierungen <sup>4)</sup> , n (%)	41 (45,1)	61 (71,8)	
<i>Zensierungsgründe, n (%)</i>			
(1) Zensiert zu Tag 0 (nur eine Baseline- Visite, die 1 Tag vor Randomisierung stattfand)	1/41 (2,4)	1/61 (1,6)	
(2) Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	22/41 (53,7)	30/61 (49,2)	
(3) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Crossover vor Ende von Zyklus 6)	0/41 (0,0)	4/61 (6,6)	
(4) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	4/41 (9,8)	14/61 (23,0)	
(5) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (keine Verbesserung um ≥ 50 % bis zum Ende von Zyklus 6)	14/41 (34,1)	12/61 (19,7)	
Zeit bis zum Event in Wochen, Median [95%-KI]	8,0 [4,3; 12,0]	24,0 [8,0; n. b.]	
<b>Völlegefühl – Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber Baseline</b>			
Personen mit Ereignis, n (%)	53 (58,2)	23 (27,1)	2,289 [1,397; 3,751] 0,0010
Zensierungen <sup>4)</sup> , n (%)	38 (41,8)	62 (72,9)	
<i>Zensierungsgründe, n (%)</i>			
(1) Zensiert zu Tag 0 (nur eine Baseline- Visite, die 1 Tag vor Randomisierung stattfand)	0/38 (0,0)	1/62 (1,6)	
(2) Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	16/38 (42,1)	18/62 (29,0)	
(3) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Crossover vor Ende von Zyklus 6)	0/38 (0,0)	5/62 (8,1)	
(4) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	6/38 (15,8)	14/62 (22,6)	
(5) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (keine Verbesserung um ≥ 50 % bis zum Ende von Zyklus 6)	16/38 (42,1)	24/62 (38,7)	
Zeit bis zum Event in Wochen, Median [95%-KI]	11,9 [8,0; 12,3]	n. b. [12,0; n. b.]	

<b>Studie JAKARTA Symptomansprechen mittels modifiziertem MFSAF<sup>1)</sup></b>	<b>400 mg Fedratinib N = 91<sup>2)</sup></b>	<b>Placebo N = 85<sup>2)</sup></b>	<b>Fedratinib vs. Placebo Hazard-Ratio<sup>3)</sup> [95%-KI] p-Wert<sup>3)</sup></b>
<b>Knochen- oder Muskelschmerzen – Zeit bis zur Verbesserung um <math>\geq 50</math> % gegenüber Baseline</b>			
Personen mit Ereignis, n (%)	37 (40,7)	20 (23,5)	1,738 [1,002; 3,014] 0,0491
Zensierungen <sup>4)</sup> , n (%)	54 (59,3)	65 (76,5)	
<i>Zensierungsgründe, n (%)</i>			
(1) Zensiert zu Tag 0 (nur eine Baseline-Visite, die 1 Tag vor Randomisierung stattfand)	1/54 (1,9)	1/65 (1,5)	
(2) Zensiert zu Tag 1 (Baseline-Wert = 0)	18/54 (33,3)	19/65 (29,2)	
(3) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Crossover vor Ende von Zyklus 6)	0/54 (0,0)	6/65 (9,2)	
(4) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (Lost to Follow-up vor Ende von Zyklus 6)	6/54 (11,1)	13/65 (20,0)	
(5) Zensiert zum Datum der letzten Visite mit einem nicht-fehlenden Wert (keine Verbesserung um $\geq 50$ % bis zum Ende von Zyklus 6)	29/54 (53,7)	26/65 (40,0)	
Zeit bis zum Event in Wochen, Median [95%-KI]	24,0 [8,1; n. b.]	n. b.	

<sup>1)</sup> Der TSS ist definiert als der Durchschnittswert des täglichen Gesamtscores der 6 Einzeldomänen des MFSAF, wenn mindestens 5 der 7 Tageswerte in einer Woche zur Verfügung standen: Nachtschweiß; Juckreiz; Abdominale Beschwerden; Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite; Völlegefühl; Knochen- oder Muskelschmerzen.

<sup>2)</sup> Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population anhand der für die Auswertung des modifizierten MFSAF geeigneten Population (Modified MFSAF HRQoL-evaluable Population), definiert als alle Personen der ITT-Population, für die ein Baseline-Wert vorlag (mindestens 5 der 7 Tageswerte in einer Woche).

<sup>3)</sup> Cox-Regression-Modell mit Behandlungsarm und Baseline-Wert als Kovariaten.

<sup>4)</sup> Sensitivitätsanalyse: Personen im Placebo-Arm mit Crossover wurden zum Zeitpunkt des Crossovers zensiert. Personen mit Baseline-Wert 0 wurden zum Tag 1 zensiert. Personen, die verstarben, die Studie beendeten oder keine Verbesserung um 50 % erreichten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert.

Abkürzungen: HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MFSAF: Myelofibrosiss Symptom Assessment Form; n. b.: nicht berechenbar; TSS: Gesamtsymptomscore.