

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Fedratinib (Inrebic<sup>®</sup>)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

## **Modul 4 A**

*Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patient:innen mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die mit Ruxolitinib behandelt wurden*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>12</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik .....	20
4.2.1 Fragestellung .....	20
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	21
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	23
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	23
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	23
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienresultatdatenbanken .....	24
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	26
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	27
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	27
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	28
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	28
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	29
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika .....	30
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte .....	31
4.2.5.2.3 Statistische Methoden .....	37
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	39
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	40
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	40
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	41
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	44
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	44
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	44
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	46
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienresultatdatenbanken .....	48
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	49
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	50
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	61
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	62

4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	62
4.3.1.3.1.1	Mortalität: Todesfälle – RCT .....	65
4.3.1.3.1.2	Morbidität: Milz- und Symptomsprechen – RCT.....	68
4.3.1.3.1.3	Morbidität: Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – RCT.....	73
4.3.1.3.1.4	Morbidität: Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS – RCT.....	78
4.3.1.3.1.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – RCT .....	81
4.3.1.3.1.6	Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – RCT .....	86
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	91
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	94
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	94
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	94
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	94
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	95
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	95
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	95
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	98
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	98
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	98
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	98
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	99
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	100
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	100
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	101
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	101
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	102
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	102
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	102
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	103
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	103
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	104
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	104
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	104
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	104
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	105
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	112
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	112
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	112
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	112
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	113

4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	113
4.6	Referenzliste.....	114
<b>Anhang 4-A</b>	<b>: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>121</b>
<b>Anhang 4-B</b>	<b>: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken .....</b>	<b>125</b>
<b>Anhang 4-C</b>	<b>: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>127</b>
<b>Anhang 4-D</b>	<b>: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken).....</b>	<b>129</b>
<b>Anhang 4-E</b>	<b>: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>136</b>
<b>Anhang 4-F</b>	<b>: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>156</b>
<b>Anhang 4-G</b>	<b>: Weitere Analysen .....</b>	<b>174</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ergebniszusammenfassung der Studie FREEDOM2 (Auswertung zum Ende von Zyklus 6) .....	14
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Nutzenbewertung.....	22
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	45
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	48
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	52
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie FREEDOM2 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	54
Tabelle 4-11: Erhaltene Arzneimittel und Behandlungen im BAT-Arm der Studie FREEDOM2.....	59
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	62
Tabelle 4-14: Operationalisierung des Endpunktes Mortalität .....	65
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	66
Tabelle 4-16. Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus der Studie FREEDOM2 .....	67
Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunktes Milz- und Symptomansprechen .....	68
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Milz- und Symptomansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	69
Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt Milzansprechen aus der Studie FREEDOM2.....	70
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomansprechen aus der Studie FREEDOM2.....	71
Tabelle 4-21: Ergebnisse der ergänzenden Analyse für den Endpunkt Symptomansprechen aus der Studie FREEDOM2.....	72

Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunktes Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30.....	73
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie FREEDOM2 .....	75
Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunktes Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS .....	78
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS aus der Studie FREEDOM2 .....	80
Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30.....	81
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie FREEDOM2.....	84
Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse.....	86
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	88
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse) aus der Studie FREEDOM2.....	88
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse) aus der Studie FREEDOM2.....	89
Tabelle 4-35 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	92
Tabelle 4-36: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	93
Tabelle 4-37: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-38: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	95
Tabelle 4-39: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	96
Tabelle 4-40: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	96
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	97
Tabelle 4-42: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	97
Tabelle 4-43: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	99

Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	100
Tabelle 4-45: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	100
Tabelle 4-46: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	101
Tabelle 4-47: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....	103
Tabelle 4-48: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	103
Tabelle 4-49: Ergebniszusammenfassung der Studie FREEDOM2 (Auswertung zum Ende von Zyklus 6) .....	107
Tabelle 4-50: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	112
Tabelle 4-51 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FREEDOM2.....	136
Tabelle 4-52: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie FREEDOM2.....	157

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	47
Abbildung 4-2: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie FREEDOM2 zum Datenschnitt.....	155

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACVR1	Activin A-Rezeptor Typ 1
ALT	Alaninaminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
AST	Aspartataminotransferase
BAT	Best Available Therapy
CALR	Calreticulin
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case Report Form
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
CYP2C19	Cytochrom P450 2C19
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DIPSS	Dynamic International Prognostic Scoring System
EAIR	Exposure-adjusted Incident Rate
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EOC3	Ende von Zyklus 3 (End of Cycle 3)
EOC6	Ende von Zyklus 6 (End of Cycle 6)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30
EQ-5D	EuroQol 5 Dimensions
EUCT	European Union Clinical Trial

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
FCBP	Female of Childbearing Potential
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HRQoL	Health-Related Quality of Life
ICF	Einverständniserklärung (Informed Consent Form)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention-to-Treat
IWG-MRT	International Working Group - Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment
JAK	Janus-assoziierte Kinase
k.A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
LCM	Linker Rippenbogen (Left Costal Margin)
LS	Least Squares
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MEB	Medicines Evaluation Board
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MF	Myelofibrose
MFSAF	Myelofibrosis Symptom Assessment Form
MMRM	Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed Model for Repeated Measures)
MPL	Myeloproliferative-Leukämie-Virus-Onkogen
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MWD	Mittelwertdifferenz
NCI-CTCAE	National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events
NCT	National Clinical Trial
n.d.	Nicht durchgeführt
NRI	Non-Responder Imputation
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PMF	Primäre Myelofibrose
PO	Peroral
Post-ET-MF	Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose
Post-PV-MF	Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose
PRO	Patienten-berichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome)
PT	Preferred Term
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RMP	Riskomanagement-Plan
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate-Threshold-Effect
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNM	Tumor, Knoten und Metastasen (Tumor, Node and Metastasis)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSS	Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK TTO	United Kingdom Time Trade-Off
ULN	Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
VAS	Visual Analogue Scale
VerfO	Verfahrensordnung
WBC	Weißer Blutkörperchen (White Blood Cells)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

## 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

### Fragestellung

Ziel dieses Dossiers ist die Darstellung des Zusatznutzens von Fedratinib. Fedratinib ist zugelassen für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patient:innen 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 (BMS 2024).

Für das vorliegende Nutzendossier sind ausschließlich diejenigen Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die bereits mit Ruxolitinib behandelt wurden, bewertungsrelevant.

Fedratinib ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rats anerkannt (EMA 2021b). Damit gilt für Fedratinib als Orphan Drug gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V und der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt (G-BA 2025).

### Datenquellen

Zur Informationsbeschaffung wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane Central Register of Controlled Trials sowie eine Suche in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov, European Union Clinical and Trials Register (EU-CTR) bzw. Clinical Trials Information System (CTIS) durchgeführt. Zu Studien, die in diesen Suchen identifiziert wurden, wurde ergänzend im Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA), im Arzneimittelinformationssystem (AMIce) sowie auf der Website des G-BA nach weiteren für die Nutzenbewertung relevanten Informationen gesucht.

Zur Beantwortung der Fragestellung und zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Fedratinib wurde die randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) FREEDOM2 im Rahmen der Informationsbeschaffung identifiziert. Das Vorgehen zur Informationsbeschaffung, die Suchstrategie und die Suchergebnisse sind in den Abschnitten 4.2.3 und 4.3.1.1 sowie in Anhang 4-A bis Anhang 4-D dokumentiert.

Design und Methodik der Studie FREEDOM2 wurden anhand der Items 2b bis 14 des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements beschrieben. Die ausführliche Darstellung der Studie FREEDOM2 findet sich in Anhang 4-E.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion von Studien, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind, sind in Abschnitt 4.2.2 in der Tabelle 4-2 zusammenfassend dargestellt.

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

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

Zur Bewertung von Verzerrungsaspekten auf Studienebene für die Studie FREEDOM2 wurden das Studiendesign (Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung der Studienteilnehmer:innen und Behandler:innen), eine etwaige ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige möglicherweise verzerrende Aspekte berücksichtigt.

In einem weiteren Schritt wurde die Aussagekraft der Ergebnisse auf Endpunktebene beurteilt. Hierbei wurden u. a. die Verblindung der Endpunkterheber:innen, die Umsetzung des Intention-to-Treat (ITT)-Prinzips, eine etwaig ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige möglicherweise verzerrende Aspekte bewertet.

### Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen

In Tabelle 4-1 sind die Ergebnisse der Studie FREEDOM2 zum Ende von Zyklus 6 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-1: Ergebniszusammenfassung der Studie FREEDOM2 (Auswertung zum Ende von Zyklus 6)

Endpunkt	Fedratinib vs. BAT		
	Effektschätzer [95 %-KI]		p-Wert
<b>Mortalität: Todesfälle</b>			
Todesfälle	RR = 2,24 [0,66; 7,53]	↔	0,1939
<b>Morbidität</b>			
<b>Milz- und Symptomansprechen</b>			
Milzansprechen	RR = 5,86 [2,21; 15,52]	↑	0,0004
Symptomansprechen	RR = 1,96 [1,08; 3,53]	↑	0,0259
<b>Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30</b>			
Veränderung in der Symptomskala Erschöpfung	LS-MWD = -6,35 [-13,51; 0,81]	↔	0,0819

Endpunkt	Fedratinib vs. BAT		
	Effektschätzer [95 %-KI]		p-Wert
Veränderung in der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen	LS-MWD = 2,26 [-1,87; 6,39]	↔	0,2804
Veränderung in der Symptomskala Schmerzen	LS-MWD = -5,04 [-10,92; 0,85]	↔	0,0929
Veränderung in der Symptomskala Dyspnoe	LS-MWD = -0,93 [-8,27; 6,41]	↔	0,8025
Veränderung in der Symptomskala Schlaflosigkeit	LS-MWD = -6,88 [-13,88; 0,13]	↔	0,0542
Veränderung in der Symptomskala Appetitverlust	LS-MWD = -0,70 [-6,85; 5,45]	↔	0,8225
Veränderung in der Symptomskala Obstipation	LS-MWD = 1,03 [-5,83; 7,89]	↔	0,7668
Veränderung in der Symptomskala Diarrhoe	LS-MWD = 5,76 [1,10; 10,41] Hedges' g = 0,42 [0,07; 0,76]	↔ <sup>a</sup>	0,0159
<b>Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS</b>			
Veränderung im Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS	LS-MWD = 3,71 [-0,92; 8,34]	↔	0,1151
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30</b>			
Veränderung in der Skala zum globalen Gesundheitsstatus	LS-MWD = 3,65 [-1,97; 9,27]	↔	0,2016
Veränderung in der Funktionsskala körperliche Funktion	LS-MWD = 2,78 [-2,91; 8,47]	↔	0,3351
Veränderung in der Funktionsskala Rollenfunktion	LS-MWD = 3,07 [-4,79; 10,92]	↔	0,4413
Veränderung in der Funktionsskala emotionale Funktion	LS-MWD = 1,60 [-3,95; 7,15]	↔	0,5697
Veränderung in der Funktionsskala kognitive Funktion	LS-MWD = 1,25 [-3,55; 6,04]	↔	0,6082
Veränderung in der Funktionsskala soziale Funktion	LS-MWD = 4,31 [-2,15; 10,78]	↔	0,1892
<b>Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse</b>			
<b>Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse</b>			
Jegliche UE	RR = 1,01 [0,97; 1,06]	↔	0,5232
SUE	RR = 1,45 [0,90; 2,35]	↔	0,1309
Schwere UE (UE mit NCI-CTCAE-Grad ≥ 3)	RR = 1,53 [1,14; 2,05]	↓	0,0046

Endpunkt	Fedratinib vs. BAT		
	Effektschätzer [95 %-KI]		p-Wert
UE, die zum Therapieabbruch führten	RR = 1,58 [0,54; 4,62]	↔	0,4005
<b>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</b>			
Anämie mit NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4	RR = 1,50 [0,87; 2,61]	↔	0,1470
Herzinsuffizienz oder Kardiomyopathie	RR = 1,80 [0,88; 3,70]	↔	0,1078
Thrombozytopenie mit NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4	RR = 3,48 [1,30; 9,28]	↓	0,0128
Thiaminwerte unterhalb des Normbereichs mit oder ohne Anzeichen oder Symptome einer Wernicke-Enzephalopathie	RR = 5,52 [1,35; 22,64]	↓	0,0177
Enzephalopathie, einschließlich Wernicke-Enzephalopathie oder Verdachtsfälle von Wernicke-Enzephalopathie, in Verbindung mit Thiaminwerten unterhalb des Normbereichs	RR = 4,54 [1,07; 19,17]	↔ <sup>b</sup>	0,0396
Neue Malignität	RR = 1,29 [0,31; 5,28]	↔	0,7265
<p>↑: Statistisch signifikanter (und klinisch relevanter) Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Fedratinib; ↔: Kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; ↓: Statistisch signifikanter (und klinisch relevanter) Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Fedratinib</p> <p>a: Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist zwar statistisch signifikant, jedoch klinisch nicht relevant.</p> <p>b: Gemäß Konfidenzintervall liegt kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.</p> <p>Abkürzungen: BAT: Best Available Therapy; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MWD: Mittelwertdifferenz; NCI-CTCAE: National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale.</p>			

### Mortalität: Todesfälle

Hinsichtlich des Anteils der Todesfälle bis zum Ende von Zyklus 6 zeigt sich in der Studie FREEDOM2 kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### Morbidität

#### Milz- und Symptomansprechen

In der Studie FREEDOM2 erreichten im Fedratinib-Arm 35,82 % und im Best Available Therapy (BAT)-Arm 5,97 % der Patient:innen ein Milzansprechen (Reduktion des Milzvolumens um  $\geq 35$  % gegenüber Baseline) zum Ende von Zyklus 6. Damit liegt ein erheblicher, statistisch signifikanter Vorteil für Fedratinib gegenüber BAT vor (relatives Risiko (RR) [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 5,86 [2,21; 15,52];  $p = 0,0004$ ).

Ein Symptomansprechen (Verbesserung im Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score, TSS) des Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF) v4.0 um  $\geq 50\%$  gegenüber Baseline) erreichten zum Ende von Zyklus 6 im Fedratinib-Arm 34,13 % und im BAT-Arm 16,92 % der Patient:innen. Damit liegt ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil für Fedratinib gegenüber BAT vor (RR [95 %-KI]: 1,96 [1,08; 3,53];  $p = 0,0259$ ). Die ergänzende Analyse der Veränderung im TSS des MFSAF v4.0 bis zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline bestätigt den Vorteil von Fedratinib gegenüber BAT hinsichtlich des Symptomansprechens.

Zusammengenommen zeigen die Ergebnisse der Studie FREEDOM2 im Endpunkt Milz- und Symptomansprechen einen bedeutsamen Vorteil für Fedratinib gegenüber BAT, dessen Ausmaß beträchtlich ist. Durch die Behandlung mit Fedratinib kann die krankheitsbedingte Splenomegalie bedeutend reduziert werden. Zudem kann mit Fedratinib eine für die Patient:innen spürbare Linderung der für die Erkrankung typischen und belastenden Symptome erreicht werden. Fedratinib ermöglicht folglich eine Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den/die Patienten/Patientin spürbaren Abnahme der krankheitsbedingten Symptomlast.

#### ***Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30***

Hinsichtlich der Veränderung in den Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 (EORTC QLQ-C30) bis Zyklus 6 gegenüber Baseline zeigen sich in der Studie FREEDOM2 keine (klinisch relevanten) Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der Mehrzahl der Symptomskalen (insbesondere in den Skalen Erschöpfung, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Appetitverlust) konnte unter der Behandlung mit Fedratinib im Mittel eine positive Veränderung erreicht werden. Dies deutet darauf hin, dass Fedratinib Patient:innen eine Linderung von belastenden Symptomen der Myelofibrose ermöglichen kann.

#### ***Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS***

In der Studie FREEDOM2 zeigt sich hinsichtlich der Veränderung des Gesundheitszustandes gemäß EuroQol 5 Dimensions (EQ-5D) Visual Analogue Scale (VAS) bis Zyklus 6 gegenüber Baseline kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30***

Hinsichtlich der Veränderung in den Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 bis Zyklus 6 gegenüber Baseline zeigen sich in der Studie FREEDOM2 keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In fast allen Skalen konnte unter der Behandlung mit Fedratinib im Mittel eine positive Veränderung erreicht werden. Dies deutet darauf hin, dass Fedratinib Patient:innen eine Verbesserung bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermöglichen kann.

## **Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse**

### ***Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse***

In der Studie FREEDOM2 zeigen sich zum Ende von Zyklus 6 keine Unterschiede zwischen Fedratinib und BAT bei jeglichen unerwünschten Ereignissen (UE), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und UE, die zum Therapieabbruch führten. Hinsichtlich schwerer UE (UE mit National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE)-Grad  $\geq 3$ ) liegt zum Ende von Zyklus 6 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Fedratinib vor (RR [95 %-KI]: 1,53 [1,14; 2,05];  $p = 0,0046$ ).

### ***Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse***

Bei Betrachtung der UE von speziellem Interesse bis zum Ende von Zyklus 6 zeigen sich bei der Mehrzahl der Ereignisse keine Unterschiede zwischen Fedratinib und BAT. Bezüglich Thrombozytopenien mit NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 (RR [95 %-KI]: 3,48 [1,30; 9,28];  $p = 0,0128$ ) und Thiaminwerten unterhalb des Normbereichs mit oder ohne Anzeichen oder Symptome einer Wernicke-Enzephalopathie (RR [95 %-KI]: 5,52 [1,35; 22,64];  $p = 0,0177$ ) liegen zum Ende von Zyklus 6 statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen zuungunsten von Fedratinib vor.

Thrombozytopenien sind im Allgemeinen reversibel und in der Regel durch Maßnahmen wie Thrombozytentransfusionen, Dosisunterbrechungen und/oder Dosisreduktionen handhabbar (BMS 2024). Die Wernicke-Enzephalopathie ist eine neurologische Erkrankung, die auf einen Mangel an Thiamin (Vitamin B1) zurückzuführen ist (Harrison 2017b). Um das Risiko einer Wernicke-Enzephalopathie zu minimieren, wird in der Fachinformation von Fedratinib eine Überwachung des Thiaminspiegels und ggf. eine Thiaminsupplementierung empfohlen (BMS 2024). Im Rahmen der Studie FREEDOM2 wurden Risikominderungsstrategien für Enzephalopathien eingeführt und untersucht, die eine routinemäßige Thiaminüberwachung und -ergänzung zur Minimierung des Risikos für Wernicke-Enzephalopathie umfassen. Darüber hinaus erfolgte eine proaktive Behandlung von Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, um einem Thiaminmangel vorzubeugen. Insgesamt wurden in der Studie FREEDOM2 bis zum Ende von Zyklus 6 bei 16,4 % der mit Fedratinib behandelten Patient:innen Thiaminwerte unterhalb des Normbereichs berichtet. Bei nur zwei Patient:innen waren diese Ereignisse schwerwiegend. Eine Wernicke-Enzephalopathie wurde bei einem/einer mit Fedratinib behandelten Patienten/Patientin in der Studie FREEDOM2 klinisch bestätigt. Die Symptome verschwanden innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Thiaminsupplementierung und der Thiaminwert war bei der nächsten Überwachung normal.

Bei den betrachteten UE von speziellem Interesse handelt es sich vorrangig um Ereignisse, die bekanntermaßen im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Fedratinib stehen können. Im Vergleich zu einer Behandlung mit BAT treten diese Ereignisse unter Fedratinib daher erwartungsgemäß häufiger auf. Insgesamt stehen die in der Studie FREEDOM2 beobachteten Effekte im Einklang mit dem bekannten und handhabbaren Sicherheitsprofil von Fedratinib.

**Schlussfolgerungen zum medizinischen und therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Für Fedratinib als Orphan Drug gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V und der VerFO des G-BA durch die Zulassung als belegt (G-BA 2025).

Die Studie FREEDOM2 ist eine RCT, die gemäß § 5 Absatz 6 des 5. Kapitels der VerFO der Evidenzstufe Ib entspricht (G-BA 2025). Die Aussagekraft der Nachweise ist als hoch einzuschätzen, sodass die Aussagesicherheit eines Hinweises beansprucht wird.

In der Studie FREEDOM2 konnte im zentralen Morbiditätsendpunkt Milz- und Symptomansprechen ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Fedratinib im Vergleich zu einer Behandlung mit BAT gezeigt werden. Somit ermöglicht Fedratinib bei der Behandlung von zuvor mit Ruxolitinib behandelten Myelofibrose (MF)-Patient:innen eine Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den/die Patienten/Patientin spürbaren Abnahme der krankheitsbedingten Symptomlast. In der vorliegenden Therapiesituation – nach einer Behandlung mit Ruxolitinib mit unzureichendem oder fehlendem Ansprechen, Verlust des Ansprechens oder Intoleranz – stehen den Patient:innen nur wenige Therapieoptionen zur Verfügung. Durch die Behandlung mit Fedratinib kann bei diesen Patient:innen ein gegenüber BAT deutlicher klinisch relevanter Therapieeffekt in Bezug auf das Milz- und Symptomansprechen im Sinne einer Abschwächung schwerwiegender Symptome und einer für die Patient:innen spürbaren Linderung der Erkrankung erzielt werden. Der in der Studie FREEDOM2 durch die Behandlung mit Fedratinib erreichte Therapieeffekt ist insbesondere vor dem Hintergrund, dass ein Großteil der Patient:innen im BAT-Arm mit Ruxolitinib (77,6 %) und damit mit einem aktiven Wirkstoff behandelt wurde, als eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens einzuordnen. Die gezeigten Vorteile sind in der vorliegenden Therapiesituation zudem insbesondere deshalb von großer Bedeutung, da eine erneute Behandlung mit Ruxolitinib (Re-Challenge) die einzige in den Leitlinien empfohlene Therapiealternative zu Fedratinib darstellt.

Die in der Studie FREEDOM2 beobachteten Effekte hinsichtlich UE stehen im Einklang mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Fedratinib. Die beobachteten UE waren mit den in der Fachinformation und im Risikomanagement-Plan (RMP) aufgeführten Hinweisen und Maßnahmen handhabbar (BMS 2023a, 2024). Zudem zeigten sich keine negativen Auswirkungen der Behandlung mit Fedratinib auf den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Die Ergebnisse der Studie FREEDOM2 belegen den medizinischen Zusatznutzen von Fedratinib zur Behandlung von MF-Patient:innen, die zuvor mit Ruxolitinib behandelt wurden. Durch die Behandlung mit Fedratinib kann ein in Bezug auf das Milz- und Symptomansprechen bedeutender, großer und statistisch signifikanter Vorteil gegenüber BAT erzielt werden. Dabei ist das Sicherheitsprofil von Fedratinib gut charakterisiert und die unter der Behandlung mit Fedratinib bekanntermaßen zu erwartenden UE sind durch gezielte Maßnahmen handhabbar.

In der Gesamtschau ergibt sich für Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die bereits mit Ruxolitinib behandelt wurden, ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Fedratinib gegenüber BAT.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Ziel dieses Dossiers ist die Darstellung des Zusatznutzens von Fedratinib. Fedratinib ist zugelassen für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden (BMS 2024).

Für das vorliegende Nutzendossier sind ausschließlich diejenigen Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die bereits mit Ruxolitinib behandelt wurden, bewertungsrelevant.

Fedratinib ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rats anerkannt (EMA 2021a). Damit gilt für Fedratinib als Orphan Drug gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V und der VerfO des G-BA der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt (G-BA 2025).

**Patientenpopulation:** Die Population umfasst alle Patient:innen im Anwendungsgebiet von Fedratinib, die mit Ruxolitinib behandelt wurden.

**Intervention:** Die Intervention ist die Behandlung mit Fedratinib gemäß Fachinformation mit 400 mg oral einmal täglich (BMS 2024).

**Vergleichstherapie:** Für Fedratinib als Orphan Drug gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V und der VerfO des G-BA durch die Zulassung als belegt. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) ist daher nicht zu benennen (G-BA 2025).

**Endpunkte:** Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens erfolgt unter Berücksichtigung relevanter Endpunkte für Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Diese umfassen die Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. In Abschnitt 4.2.5.2.2 findet sich die vollständige Auflistung der relevanten und im Nutzendossier dargestellten Endpunkte.

**Studientypen:** Es werden ausschließlich RCT (Evidenzstufe Ib) mit hoher Aussagesicherheit eingeschlossen. In den RCT muss mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit erhoben und berichtet werden.

Zur Beantwortung der Fragestellung und zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Fedratinib liegt die multizentrische, offene, kontrollierte, randomisierte Phase-III-Studie FREEDOM2 vor.

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

In Tabelle 4-2 sind die Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische Auswahl von Studien zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Fedratinib dargestellt.

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

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>Begründung</b>
<b>1</b>	<b>Patientenpopulation</b>		
	<b>E1:</b> Erwachsene Patient:innen mit Myelofibrose und krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen, die mit Ruxolitinib behandelt wurden.	<b>A1:</b> Nicht E1, insbesondere: Patient:innen < 18 Jahre, Patient:innen ohne Myelofibrose oder ohne Ruxolitinib-Vorbehandlung	Zielpopulation/Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation (BMS 2024)
<b>2</b>	<b>Intervention</b>		
	<b>E2:</b> Fedratinib gemäß Fachinformation	<b>A2:</b> Andere Intervention	Behandlung gemäß Fachinformation (BMS 2024)
<b>3</b>	<b>Vergleichstherapie</b>		
	<b>E3:</b> Keine Einschränkung	<b>A3:</b> Entfällt	Angaben zu einer zVT entfallen gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V und Verfo des G-BA (G-BA 2025), da Fedratinib ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ist.
<b>4</b>	<b>Endpunkte</b>		
	<b>E4:</b> Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Nutzen-dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit</li> </ul> (siehe Abschnitt 4.2.5.2)	<b>A4:</b> Keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet	Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA (G-BA 2025)
<b>5</b>	<b>Studientyp</b>		
	<b>E5:</b> RCT	<b>A5:</b> Keine RCT	Nachweis der bestverfügbaren Evidenz gemäß § 5 Absatz 3 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA (G-BA 2025) sowie § 5 Absatz 3 AM-NutzenV (BMJ 2023)
<b>6</b>	<b>Studienstatus</b>		
	<b>E6:</b> Studien, für die Ergebnisse publiziert sind	<b>A6:</b> Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse publiziert sind	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist erforderlich.
<b>7</b>	<b>Studiendauer</b>		
	<b>E7:</b> Mindestens 24 Wochen	<b>A7:</b> Kürzer als 24 Wochen	Eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen ermöglicht eine adäquate Beurteilung von Endpunkten bei einer chronischen Behandlung.

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
<b>8</b>	<b>Sprache</b>		
	<b>E8:</b> Englisch oder Deutsch	<b>A8:</b> Andere als Englisch oder Deutsch	Gemäß Leitfaden des G-BA zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers können dem Dossier Dokumente in deutscher oder englischer Sprache beigelegt werden (G-BA 2021a).
<b>9</b>	<b>Publikationstyp</b>		
	<b>E9:</b> Vollpublikation, Register- eintrag oder Studienbericht enthält Primärdaten entsprechend den CONSORT-Kriterien	<b>A9:</b> Abstracts, Kongressberichte, narrative Sekundärpublikation (z. B. Review) oder Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse	In Übereinstimmung mit dem IQWiG-Methodenpapier (IQWiG 2023); ausreichende Daten- verfügbarkeit ist erforderlich
Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SGB: Sozialgesetzbuch; VerfO: Verfahrensordnung; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.			

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie

weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Für jede Datenbank wurde jeweils eine individuelle Suchstrategie (siehe Anhang 4-A) entwickelt und eingesetzt, um Studien zu identifizieren, die zur Bewertung des Zusatznutzens von Fedratinib geeignet sind. Einschränkungen bezüglich des Publikationszeitpunkts wurden nicht vorgenommen. Es wurde nur Literatur in deutscher oder englischer Sprache berücksichtigt.

Es wurde nach RCT gesucht, die für die Darstellung des Zusatznutzens im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet von Fedratinib relevant sind (siehe Anhang 4-A). Die Treffer der Suche wurden anhand der in Tabelle 4-2 genannten vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet, um geeignete Studien zu identifizieren.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken**

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

Die Studienregister-/Studienergebnisdatenbankensuche wurde in den Datenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) und EU-CTR bzw. CTIS durchgeführt, jeweils mittels individueller Suchstrategie (siehe Anhang 4-B). Einschränkungen bezüglich des Publikationszeitpunktes wurden nicht vorgenommen.

Entsprechend den Vorgaben wurde nach der Selektion geeigneter Studien eine Suche im Clinical Data Suchportal der EMA sowie im AMIce durchgeführt, um Einträge mit Ergebnisberichten zu den bereits identifizierten Studien zu finden.

#### 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

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

---

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

#### 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

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

Die in der Studienregister-/Studienergebnisdatenbankensuche gefundenen Registereinträge wurden um Duplikate bereinigt und anschließend unabhängig von zwei Reviewern anhand der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) beurteilt. Bei Diskrepanz in der Bewertung wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-D dokumentiert.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

#### **4.2.5 Informationssynthese und -analyse**

##### **4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien**

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die

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

Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung von Design und Methodik der Studie FREEDOM2 wurde anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements vorgenommen (Schulz 2010) und ist in Anhang 4-F dokumentiert.

#### **4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

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

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

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

---

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

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

#### 4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die folgenden demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika werden zur Beschreibung der Studienpopulation der Studie FREEDOM2 dargestellt:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnizität
- Abstammung
- Region
- Myelofibrose-Klassifikation
- Zeit seit Myelofibrose-Diagnose
- Risikostatus gemäß Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS)
- TSS des MFSAF v4.0
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)
- Erythrozyten-Transfusionsabhängigkeit
- Grad der Knochenmarkfibrose
- JAK2-Testergebnis
- Calreticulin (CALR)-Testergebnis
- Myeloproliferative-Leukämie-Virus-Onkogen (MPL)-Testergebnis
- JAK2-/CALR-/MPL-Mutationsstatus
- Milzvolumen zu Baseline
- Milzgröße gemäß Palpation
- Konstitutionelle Symptome
- Hämoglobin
- Leukozytenzahl
- Thrombozytenzahl

- Blasten im peripheren Blut  $\geq 1$  %
- Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR)
- Leberfunktion zu Baseline

#### 4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der Studie FREEDOM2 erhoben und berichtet und werden im Dossier dargestellt:

- Mortalität: Todesfälle
- Morbidität
  - Milz- und Symptomansprechen
  - Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30
  - Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30
- Sicherheit: UE
  - Gesamtraten der UE
    - Jegliche UE
    - SUE
    - Schwere UE (UE mit NCI-CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
    - UE, die zum Therapieabbruch führten
  - UE von speziellem Interesse
    - Anämie mit NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4
    - Herzinsuffizienz oder Kardiomyopathie
    - Thrombozytopenie mit NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4
    - Thiaminwerte unterhalb des Normbereichs mit oder ohne Anzeichen oder Symptome einer Wernicke-Enzephalopathie
    - Enzephalopathie, einschließlich Wernicke-Enzephalopathie oder Verdachtsfälle von Wernicke-Enzephalopathie, in Verbindung mit Thiaminwerten unterhalb des Normbereichs

- Erhöhung von Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST) oder Bilirubin im Blut mit NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 oder Hepatotoxizität
- Neue Malignität
- Hyperamylasämie oder Hyperlipasämie mit NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 oder Pankreatitis
- Progression der Myelofibrose zu einer akuten myeloischen Leukämie (AML)
- Schwangerschaft
- Überdosierung

Die Operationalisierung und Validität sowie die Patientenrelevanz der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte werden im Folgenden beschrieben.

### **Mortalität: Todesfälle**

#### ***Operationalisierung und Validität***

Die Mortalität wird anhand des Anteils der bis zum Ende von Zyklus 6 verstorbenen Patient:innen dargestellt. Es wurden alle Todesfälle unabhängig von der Todesursache berücksichtigt.

#### ***Patientenrelevanz***

Die Verlängerung des Überlebens ist gemäß § 2 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) sowie § 3 Kapitel 5 der Verfo ein patientenrelevanter Endpunkt (G-BA 2025).

### **Morbidität: Milz- und Symptomansprechen**

#### ***Operationalisierung und Validität***

##### ***Milzansprechen***

Das Milzansprechen wird anhand des Anteils der Patient:innen mit Reduktion des Milzvolumens um  $\geq 35\%$  zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline dargestellt. Das Milzansprechen war der primäre Endpunkt der Studie FREEDOM2.

Das Milzvolumen wurde mit einem etablierten, bildgebenden Standardverfahren (Magnetresonanztomografie (MRT) oder Computertomografie (CT)), der hierfür gebräuchlichen Methodik, gemessen und durch ein Zentrallabor für medizinische Bildgebung verblindet beurteilt. Die Reduktion des Milzvolumens um  $\geq 35\%$  gegenüber Baseline ist im Anwendungsgebiet der Myelofibrose als primärer Wirksamkeitsendpunkt für klinische Studien etabliert und anerkannt (Harrison 2012; Harrison 2018; Mascarenhas 2018; Verstovsek 2012).

### *Symptomansprechen*

Das Symptomansprechen wird anhand des Anteils der Patient:innen mit einer Reduktion (Verbesserung) des TSS des MFSAF v4.0 um  $\geq 50\%$  zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline dargestellt.

Ergänzend wird das Symptomansprechen anhand der mittleren Veränderung im TSS des MFSAF v4.0 bis zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline dargestellt.

Der MFSAF v4.0 ist ein für die Myelofibrose spezifischer, valider, patientenberichteter Fragebogen (Dueck 2017; Gwaltney 2017). Der MFSAF v4.0 erfasst sieben charakteristische Symptome der Myelofibrose: Nachtschweiß, Juckreiz, abdominale Beschwerden, Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite, Völlegefühl, Fatigue sowie Knochen-/Muskelschmerzen (Gwaltney 2017).

Die Patient:innen geben jeweils auf einer Skala von 0 (keine Symptome) bis 10 (schlimmste vorstellbare Symptome) an, wie stark die stärkste Symptomlast für jedes Symptom in den letzten sieben Tagen war. Der TSS berechnet sich aus dem Durchschnitt der Bewertungen der einzelnen Symptome multipliziert mit 7. Der TSS nimmt somit Werte zwischen 0 (keine Symptome) und 70 (schlimmste vorstellbare Symptome) an (Gwaltney 2017). Hohe Werte zeigen eine ausgeprägte Symptomatik an. In vorherigen Nutzenbewertungsverfahren hat der G-BA den MFSAF als valides Messinstrument zur Bewertung der Krankheitssymptomatik anerkannt (G-BA 2014a, 2021b, 2024a).

### *Patientenrelevanz*

Die Vergrößerung der Milz ist häufig das Leitsymptom der Myelofibrose; etwa 83 % der MF-Patient:innen leiden bereits bei Diagnose an einer Splenomegalie (Griesshammer 2023; Harrison 2017b). Während eine normale Milz je nach Blutvolumen ein Eigenvolumen von ca. 0,2 l besitzt, können MF-Patient:innen ein über zehnfach größeres Milzvolumen aufweisen (Grinfeld 2018; Harrison 2013; Harrison 2017c; Harrison 2020; Pardani 2015). Die Splenomegalie beeinträchtigt Patient:innen auf unterschiedliche Weise. Zu den Splenomegalie-assoziierten Symptomen zählen abdominale Beschwerden, vorzeitiges Sättigungs- und Völlegefühl, Gewichtsverlust, Ischämie und schmerzhafte Episoden von Milzinfarkten (Mesa 2006). Durch die Sequestrierung der Blutzellen in der Milz kommt es weiterhin zur Verschlechterung der Anämie, Thrombopenie und Leukopenie sowie der damit verbundenen Symptome wie Fatigue, häufige Infektionen und Blutungen (Mesa 2006; Mughal 2014).

Die mit der Myelofibrose assoziierten Symptome bzw. körperlichen Belastungen umfassen Splenomegalie-bedingte Beschwerden, Fatigue, Anämie, konstitutionelle Symptome, Knochenschmerzen, Mikrozirkulationsstörungen, thromboembolische Komplikationen und Blutungsereignisse (Griesshammer 2023; Harrison 2017a). Subjektiv von den Patient:innen wahrgenommen werden vor allem Fatigue, Nachtschweiß, Juckreiz, Knochenschmerzen, Fieber sowie unbeabsichtigter Gewichtsverlust (Mesa 2007). Anhand der Symptome nehmen die Patient:innen die Verschlechterung ihres Gesundheitszustandes wahr. Die krankheitsbedingten Symptome beeinträchtigen bereits bei niedriger Intensität die Lebensqualität der Patient:innen (Mesa 2016; Petruk 2020). Die Symptomlast wirkt sich zudem

auf die Arbeitsfähigkeit und die Tätigkeiten des täglichen Lebens aus, die laut internationaler Studien einem erheblichen Anteil der Patient:innen nicht mehr oder nur noch stark eingeschränkt möglich sind (Harrison 2017a).

Der G-BA hat in den Nutzenbewertungsverfahren zu Ruxolitinib, Fedratinib und Momelotinib anerkannt, dass eine lang anhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens, verbunden mit einer für den/die Patienten/Patientin spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome, als patientenrelevant zu erachten ist (G-BA 2014b, 2021b, 2024a). Entsprechend hat der G-BA die Reduktion des Milzvolumens um  $\geq 35\%$  verbunden mit einer Verbesserung der Symptomatik als Endpunkt zur Darstellung eines patientenrelevanten Zusatznutzens in den Verfahren zu Ruxolitinib, Fedratinib und Momelotinib anerkannt (G-BA 2014a, 2021b, 2024a). Auch im Beratungsgespräch zu Fedratinib im Jahr 2019 hat der G-BA bestätigt, dass in der vorliegenden Indikation eine lang anhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens, verbunden mit einer für den/die Patienten/Patientin spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome, patientenrelevant ist (G-BA 2019a). Daher wird der Endpunkt Milz- und Symptomansprechen herangezogen, um den Zusatznutzen von Fedratinib in der Domäne Morbidität darzustellen.

### **Morbidität: Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30**

#### ***Operationalisierung und Validität***

Die Symptomatik wird auf Basis der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 anhand der Veränderung bis Zyklus 6 gegenüber Baseline dargestellt.

Der EORTC QLQ-C30 ist ein generischer, validierter und etablierter Fragebogen zur Erhebung der Symptomatik und Lebensqualität von Patient:innen (Aaronson 1993; Cocks 2011). Der Fragebogen ist ein mehrdimensionales Instrument bestehend aus 30 Fragen zur Symptomatik (Symptomskalen) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus). Es handelt sich bei den Fragen sowohl um Multiitem-Skalen als auch um Einzelitems (Fayers 2001).

Die der Morbidität zugeordneten Symptomskalen erfassen den Gesundheitszustand anhand der Symptome Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhoe und finanzielle Schwierigkeiten<sup>5</sup> (Aaronson 1993). Die Bewertung der einzelnen Items erfolgt durch die Patient:innen selbst jeweils auf einer 4-Punkte-Likert-Skala von 1 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr). Entsprechend den Auswertungskonventionen des Handbuchs wird für jede Skala zunächst ein Rohwert entsprechend dem Mittelwert der zugehörigen Items gebildet, und dieser anschließend in einen standardisierten Skalenwert von 0 bis 100 transformiert (Fayers 2001). Hohe Werte zeigen eine ausgeprägte Symptomatik an.

---

<sup>5</sup> Die Symptomskala finanzielle Schwierigkeiten wird nicht dargestellt, da diese nicht als patientenrelevant eingestuft wird.

***Patientenrelevanz***

Die Wahrnehmung des Gesundheitszustandes, insbesondere krankheitsbedingter Symptome, hat für die Patient:innen unmittelbare Relevanz. Zu den wichtigsten Symptomen, die den Gesundheitszustand bei MF-Patient:innen beeinflussen, gehören Fatigue, Schlafstörungen und Schmerzen, die in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 direkt erfasst werden (Harrison 2017a; Mesa 2007).

Die Symptomskalen des generischen Patientenfragebogens EORTC QLQ-C30 werden in onkologischen Nutzenbewertungen regelhaft zur Darstellung des Zusatznutzens in der Domäne Morbidität akzeptiert (G-BA 2018a, 2018b, 2019b, 2024a). Dies hat der G-BA auch im Beratungsgespräch zu Fedratinib im Jahr 2019 bestätigt (G-BA 2019a).

**Morbidität: Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS*****Operationalisierung und Validität***

Der Gesundheitszustand wird auf Basis der EQ-5D VAS anhand der Veränderung bis Zyklus 6 gegenüber Baseline dargestellt.

Die EQ-5D VAS ist ein valides und anerkanntes Instrument zur Bestimmung des allgemeinen Gesundheitszustandes. Auf der EQ-5D VAS beantworten die Patient:innen selbst die Frage nach dem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung auf einer Skala von 0 (schlimmster vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) (EuroQol Group 1990). Niedrige Werte zeigen einen schlechten Gesundheitszustand an.

***Patientenrelevanz***

Die Wahrnehmung des Gesundheitszustandes, insbesondere krankheitsbedingter Veränderungen, hat für die Patient:innen unmittelbare Relevanz. Die Patient:innen werden nicht nur durch die Symptome, sondern auch emotional durch die mit der Erkrankung einhergehenden Ängste und Sorgen belastet. Hinzu kommen Einschränkungen in der beruflichen Tätigkeit und in den Aktivitäten des täglichen Lebens (Harrison 2017a).

Die VAS des Lebensqualitätsfragebogens EQ-5D wird in onkologischen Nutzenbewertungen regelhaft zur Darstellung des Zusatznutzens in der Domäne Morbidität akzeptiert (G-BA 2021c, 2022, 2024a, 2024b). Dies hat der G-BA auch im Beratungsgespräch zu Fedratinib im Jahr 2019 bestätigt (G-BA 2019a).

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30*****Operationalisierung und Validität***

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird auf Basis der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 anhand der Veränderung bis Zyklus 6 gegenüber Baseline dargestellt.

Der EORTC QLQ-C30 ist ein validierter und etablierter Fragebogen zur Erhebung der Symptomatik und Lebensqualität von Patient:innen (Aaronson 1993; Cocks 2011). Der

Fragebogen ist ein mehrdimensionales Instrument bestehend aus 30 Fragen zur Symptomatik (Symptomskalen) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionskalen und die Skala zum globalen Gesundheitsstatus). Es handelt sich bei den Fragen sowohl um Multiitem-Skalen als auch um Einzelitems (Fayers 2001).

Neben dem globalen Gesundheitsstatus erfassen die Funktionskalen die gesundheitsbezogene Lebensqualität in den Bereichen körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion (Aaronson 1993). Die Bewertung der einzelnen Items der Funktionskalen erfolgt durch die Patient:innen selbst jeweils auf einer 4-Punkte-Likert-Skala von 1 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr). Die Skala zum globalen Gesundheitsstatus wird ebenfalls durch die Patient:innen selbst anhand von zwei Items zur allgemeinen Gesundheit und Lebensqualität auf einer 7-Punkte-Likert-Skala von 1 (sehr schlecht) bis 7 (ausgezeichnet) bewertet. Entsprechend den Auswertungskonventionen des Handbuchs wird für jede Skala zunächst ein Rohwert entsprechend dem Mittelwert der zugehörigen Items gebildet, und dieser anschließend in einen standardisierten Skalenwert von 0 bis 100 transformiert (Fayers 2001). Hohe Werte zeigen eine hohe Lebensqualität an.

### ***Patientenrelevanz***

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist patientenrelevant, da die Lebensqualität die Auswirkungen der Erkrankung auf das Befinden von Patient:innen widerspiegelt (G-BA 2025). Der Erhalt der Lebensqualität stellt ein wichtiges Therapieziel dar. Anhand der Funktionskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des etablierten und validierten Instruments EORTC QLQ-C30 kann die Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst werden (Osoba 1998).

Die Funktionskalen sowie die Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 werden in der Nutzenbewertung regelhaft zur Darstellung des Zusatznutzens in der Domäne gesundheitsbezogenen Lebensqualität akzeptiert (G-BA 2014b, 2019a, 2024b). Dies hat der G-BA auch im Beratungsgespräch zu Fedratinib im Jahr 2019 bestätigt (G-BA 2019a).

### **Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse**

#### ***Operationalisierung und Validität***

Die UE werden anhand des Anteils der Patient:innen mit mindestens einem Ereignis aus den oben aufgeführten Gesamtraten der UE und den UE von speziellem Interesse bis zum Ende von Zyklus 6 dargestellt.

In die Auswertungen gehen UE ein, die während der Behandlung mit dem Studienmedikament auftraten oder sich verschlechterten, wobei die Zeit ab Beginn der Behandlung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation betrachtet wurde. Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 21.0 mit Einteilung der Schweregrade gemäß NCI-CTCAE Version 5.0.

### ***Patientenrelevanz***

Die Bedeutung von UE ist abhängig von ihrer Schwere, ihrer Häufigkeit und ihrer Behandelbarkeit bzw. der Reversibilität ihrer Symptome. Leichte Abweichungen eines Laborparameters stellen dabei nicht unbedingt ein patientenrelevantes Ereignis dar. Schwere UE und SUE sowie UE, die zum Therapieabbruch führen, sind in jedem Fall unmittelbar patientenrelevant. Zum einen kann ihr Auftreten zu einer Veränderung der initial gewählten Therapie oder ihrem Abbruch führen, womit eine Verminderung der Effektivität einer Behandlung einhergehen kann. Zum anderen können UE die Adhärenz bei der Medikamenteneinnahme vermindern und auf diese Weise mittelbar die Wahrscheinlichkeit eines Behandlungserfolgs reduzieren. UE können zudem in Abhängigkeit ihrer Schwere und Häufigkeit die Lebensqualität von Patient:innen beeinträchtigen. Die Lebensqualität kann dabei unmittelbar aufgrund der Symptomatik der UE beeinflusst werden. Auch mittelbare negative Einflüsse auf die Lebensqualität können durch eine Verminderung der Effektivität der Behandlung und eine Progredienz der Grunderkrankung auftreten. Somit sind UE unmittelbar patientenrelevant (G-BA 2025).

### **4.2.5.2.3 Statistische Methoden**

#### **Analysepopulationen**

Im vorliegenden Dossier werden die folgenden Analysepopulationen betrachtet:

- **ITT-Population:** Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Patient:innen mit Gruppenzuteilung gemäß Randomisierung, unabhängig davon, welche Studienmedikation die Patient:innen tatsächlich erhalten haben.
- **Health-Related Quality of Life (HRQoL)-evaluatable-Population:** Die HRQoL-evaluatable-Population umfasst alle randomisierten Patient:innen, die eine auswertbare Bewertung des jeweiligen Fragebogens zu Baseline und mindestens einem Erhebungszeitpunkt nach Behandlungsbeginn haben. Für jeden Fragebogen in der Studie liegt demnach eine eigene HRQoL-evaluatable-Population vor.
- **Safety-Population:** Die Safety-Population umfasst alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben (inklusive jener Patient:innen im BAT-Arm, die keine Behandlung oder eine Transfusion erhalten haben). Die Patient:innen werden dem Behandlungsarm zugeordnet, dessen Behandlung sie tatsächlich erhalten haben.

Die im Ergebnisteil präsentierten Auswertungen zu Patientencharakteristika sowie zu den Endpunkten Mortalität und Milzansprechen basieren auf der ITT-Population. Das Symptomansprechen wurde auf Basis der ITT-Population ausgewertet, für die ein Baseline-Wert des TSS des MFSAF v4.0 von  $> 0$  vorliegt. Für die patientenberichteten Endpunkte Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS sowie die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 wurde die jeweilige HRQoL-evaluatable-Population verwendet. Die Safety-Population wurde bei allen Analysen zu UE herangezogen.

**Analysezeitpunkt**

In der Studie FREEDOM2 konnten die Patient:innen des BAT-Arms nach sechs Zyklen von je 28 Tagen (entspricht 24 Wochen) oder bei bestätigter Krankheitsprogression der Splenomegalie auf eine Behandlung mit Fedratinib wechseln. Zudem konnten die Patient:innen gemäß Studienprotokoll nach Zyklus 6 ausschließlich dann weiter behandelt werden, wenn sie gemäß bestimmter Kriterien von der Studientherapie profitierten (siehe Angaben zum Studiendesign in Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Behandlungszuteilung gemäß Randomisierung bleibt demzufolge maximal bis zum Ende von Zyklus 6 erhalten. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Fedratinib gegenüber BAT werden daher die Auswertungen zum Ende von Zyklus 6 herangezogen.

**Analyse binärer Endpunkte**

Für jeden Behandlungsarm wird die Anzahl der Patient:innen mit Ereignis und der Anteil dieser Patient:innen an der Gesamtpopulation dargestellt. Für den Vergleich der beiden Behandlungsarme zum Ende von Zyklus 6 wird das RR mit 95 %-KI und p-Wert berechnet.

Das RR wurde unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung mittels Mantel-Haenszel-Methode geschätzt. Das zugehörige 95 %-KI und der p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet.

In den Analysen des Milz- und des Symptomansprechens wurden Patient:innen, für die zum Ende von Zyklus 6 keine Bewertung vorlag, einschließlich derjenigen, die vor dem Ende von Zyklus 6 die Kriterien für ein Fortschreiten der Splenomegalie erfüllten, als Non-Responder gewertet (Non-Responder Imputation, NRI).

**Analyse stetiger Endpunkte**

Für jeden Behandlungsarm wird die Anzahl der Patient:innen, die in das Modell eingehen, der Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (Standard Deviation, SD) zu Baseline sowie die Veränderung gegenüber Baseline anhand des Least Squares (LS)-Mean mit Standardfehler (Standard Error, SE) oder 95 %-KI dargestellt. Für den Vergleich der beiden Behandlungsarme wird die LS-Mittelwertdifferenz (MWD) mit 95 %-KI und p-Wert dargestellt. Zur Bewertung der klinischen Relevanz statistisch signifikanter Unterschiede wird Hedges' g herangezogen.

Die Auswertung erfolgte mittels gemischtem Modell mit Messwiederholungen (Mixed Model for Repeated Measures, MMRM) basierend auf der Veränderung gegenüber Baseline unter Berücksichtigung aller Erhebungen bis Zyklus 6 oder bis zum Ende von Zyklus 6. Als feste Effekte wurden der Behandlungsarm, der Baseline-Wert, die Visite sowie die Interaktion Behandlungsarm\*Visite einbezogen. Die Visite wurde als kategorielle Variable betrachtet und als wiederholte Messung definiert. Um die Korrelation zwischen den wiederholten Messungen zu modellieren, wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Hedges' g wurde auf Basis der LS-MWD berechnet.

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>6</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>7</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>8, 6</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

---

<sup>6</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

<sup>7</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>8</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend.

#### **4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen**

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### **4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>9</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>10</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>11</sup> und Rücker (2012)<sup>12</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen

<sup>9</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDs\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDs_IBS_DR.pdf).

<sup>10</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

<sup>11</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>12</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>13</sup>.

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>14, 15, 16</sup>

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

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

---

<sup>13</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>14</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

<sup>15</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

<sup>16</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

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

Nicht zutreffend.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen/ laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
FREEDOM2	nein	ja <sup>a</sup>	laufend	Studiendauer: Studienbeginn: 09.09.2019 voraussichtlich es Studienende: 23.06.2025 Datenschnitt: 27.12.2022	Fedratinib BAT
<p>a: Sponsorin dieser Studie war die Firma Celgene-Impact. Die Vermarktungsrechte für Fedratinib gingen im Juli 2021 auf die Firma Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA über.</p> <p>Abkürzungen: BAT: Best Available Therapy; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).</p>					

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

Stand der Information: 03.12.2024

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
nicht zutreffend	-
Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

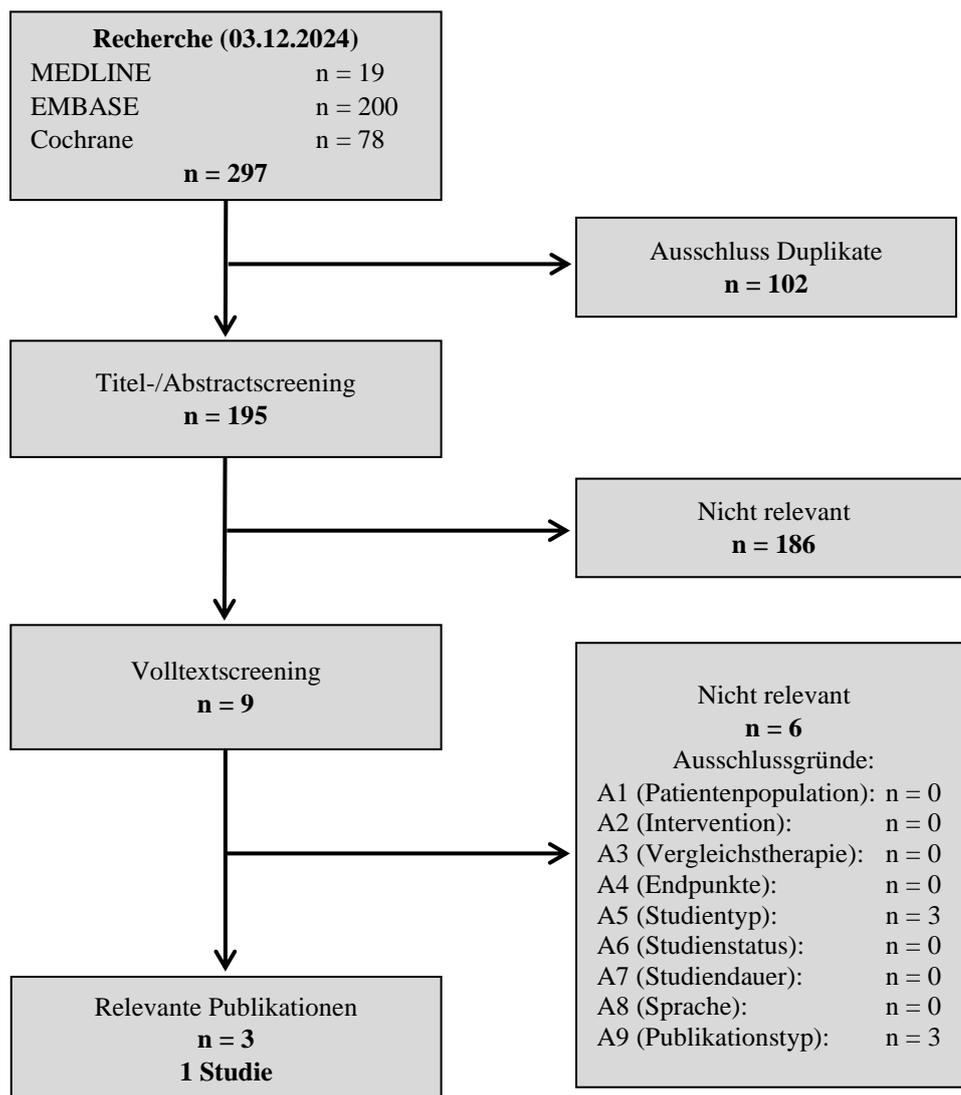


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: EMBASE: Excerpta Medica Database; MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).

Die bibliographische Literaturrecherche wurde am 03.12.2024 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials unter Verwendung der in Anhang 4-A dargestellten Suchstrategie durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 297 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten wurden die Titel und Abstracts der Publikationen anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft (siehe Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-2). Anschließend wurden neun potenziell relevante Publikationen im Volltext gesichtet und ebenfalls anhand der Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert (siehe Anhang 4-C). In Abbildung 4-1 ist die Auswertung in Form eines Flussdiagramms zusammengefasst. Es konnte die Studie FREEDOM2 (Harrison 2023; Harrison 2024; Vianelli 2021) als für die Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert werden.

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literatur- recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
FREEDOM2	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03952039">clinicaltrials.gov: NCT03952039</a> (ClinicalTrials.gov 2024) <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/EUCT-2024-511972-33-00">CTIS: EUCT-2024-511972-33-00</a> (CTIS 2024) <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/EU-CTR-2018-003411-21">EU-CTR: 2018-003411-21</a> (EU- CTR 2018)	ja	ja	laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister / in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse</p> <p>Abkürzungen: CTIS: Clinical Trials Information System; EUCT: European Union Clinical Trial; EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database; NCT: National Clinical Trial; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).</p>				

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

Stand der Information: 03.12.2024

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienresultatdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienresultatdatenbanken identifiziert (ja/nein)
nicht zutreffend	-	-	-	-
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 03.12.2024

#### 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
FREEDOM2	nein	ja <sup>e</sup>	nein	ja (BMS 2023b)	ja (ClinicalTrials.gov 2024; CTIS 2024; EU-CTR 2018)	ja (Harrison 2023; Harrison 2024; Vianelli 2021)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA</p> <p>e: Sponsorin dieser Studie war die Firma Celgene-Impact. Die Vermarktungsrechte für Fedratinib gingen im Juli 2021 auf die Firma Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA über.</p> <p>Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).</p>						

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

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften

*Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
FREEDOM2	RCT, offen, multizentrisch, multinational, Phase-III	Patient:innen mit Intermediärrisiko-2 oder Hochrisiko-PMF, Post-ET-MF oder Post-PV-MF mit Splenomegalie und Symptomen, die mit Ruxolitinib behandelt wurden.	Fedratinib (N = 134) BAT (N = 67)	<u>Studiendauer:</u> Screening: bis zu 28 Tage (maximal 35 Tage) Behandlungszeitraum: mindestens 6 Zyklen von je 28 Tagen (entspricht mindestens 24 Wochen) <sup>a, b</sup> Follow-up: 30 Tage nach der letzten Verabreichung Survival Follow-up: bis zum Tod, zur Folgetherapie, zum Auftreten einer neuen Malignität oder zur Progression der Myelofibrose zu einer AML <u>Datenschnitt:</u> 27.12.2022	<u>Ort:</u> 78 Zentren in 16 Ländern (Belgien, Deutschland, Frankreich, Irland, Italien, Niederlande, Österreich, Spanien, UK, Polen, Russland, Tschechien, Ungarn, China, Korea, Australien) <u>Zeitraum:</u> 09.09.2019 – laufend <sup>c</sup>	<u>Primärer Endpunkt:</u> Milzansprechen <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Mortalität Symptomansprechen Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS UE
<p>a: Patient:innen des BAT-Arms durften nach Abschluss von 6 Zyklen oder bei bestätigter Krankheitsprogression der Splenomegalie auf eine Behandlung mit Fedratinib wechseln.</p> <p>b: Die Behandlung mit Fedratinib oder BAT konnte so lange fortgeführt werden bis eine inakzeptable Toxizität, eine fehlende therapeutische Wirksamkeit oder ein Fortschreiten der Erkrankung gemäß den Kriterien der IWG-MRT 2013 eintrat oder bis die Zustimmung zurückgezogen wurde.</p> <p>c: Das Ende der Studie wird ca. 3 Jahre nach der Randomisierung des/der letzten Patienten/Patientin geplant.</p> <p>Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; BAT: Best Available Therapy; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; IWG-MRT: International Working Group - Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment; PMF: Primäre Myelofibrose; Post-ET-MF: Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose; Post-PV-MF: Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale.</p>						

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

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Fedratinib	BAT	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
FREEDOM2	<p>Orale Einnahme von 400 mg einmal täglich ab dem Tag der Randomisierung (Tag 1 des ersten Zyklus) auf ambulanter Basis</p> <p>Einnahme auf leeren Magen (eine Stunde vor oder 2 Stunden nach dem Essen) jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit</p>	<p>BAT wurde von der lokalen Einrichtung bereitgestellt und gemäß den lokalen Verschreibungsinformationen verabreicht.</p> <p>BAT umfasste jede vom ärztlichen Prüfpersonal gewählte Behandlung und war nicht auf zugelassene JAK-Inhibitoren, Chemotherapien, Anagrelid, Kortikosteroide, hämatopoetische Wachstumsfaktoren, immunmodulierende Wirkstoffe, Androgene oder Interferon beschränkt. BAT konnte auch keine Behandlung oder eine symptomorientierte Behandlung umfassen. Nicht zugelassen waren Prüfpräparate, Fedratinib und die hämatopoetische Stammzelltransplantation.</p> <p>Andere laut Protokoll empfohlene/erforderliche Begleitmedikationen wurden von der örtlichen Stelle bereitgestellt.</p>	<p>Ein Wechsel vom BAT-Arm auf eine Behandlung mit Fedratinib war jederzeit vor der Beurteilung des Ansprechens in Zyklus 6 möglich, wenn ein Fortschreiten der Splenomegalie (gemessen mittels MRT/CT) bestätigt wurde, oder nach der Beurteilung des Ansprechens in Zyklus 6.</p> <p>Patient:innen im BAT-Arm, die die Behandlung vor der Beurteilung des Ansprechens in Zyklus 6 ohne bestätigte Progression der Splenomegalie abbrachen, konnten in der Studie verbleiben und schließlich bei der Beurteilung des Ansprechens in Zyklus 6 auf eine Behandlung mit Fedratinib wechseln.</p> <p>Die Behandlung mit Fedratinib oder BAT konnte so lange fortgeführt werden, bis eine inakzeptable Toxizität, eine fehlende therapeutische Wirksamkeit oder ein Fortschreiten der Erkrankung gemäß den Kriterien der IWG-MRT 2013 eintrat oder bis die Zustimmung zurückgezogen wurde.</p>
<p>Abkürzungen: BAT: Best Available Therapy; CT: Computertomografie; IWG-MRT: International Working Group - Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment; JAK: Janus-assoziierte Kinase; MRT: Magnetresonanztomografie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).</p>			

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie FREEDOM2 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie FREEDOM2</b>	<b>Fedratinib N = 134</b>	<b>BAT N = 67</b>
<b>Alter, Jahre</b>		
Mittelwert (SD)	68,7 (8,79)	67,6 (8,16)
Median	70,0	68,0
Minimum; Maximum	40; 86	38; 91
<b>Altersgruppe, n (%)</b>		
≤ 65 Jahre	38 (28,4)	22 (32,8)
> 65 Jahre	96 (71,6)	45 (67,2)
≤ 75 Jahre	108 (80,6)	60 (89,6)
> 75 Jahre	26 (19,4)	7 (10,4)
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
männlich	75 (56,0)	30 (44,8)
weiblich	59 (44,0)	37 (55,2)
<b>Ethnizität, n (%)</b>		
hispanisch oder lateinamerikanisch	8 (6,0)	3 (4,5)
nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	106 (79,1)	57 (85,1)
nicht angegeben/unbekannt	20 (14,9)	7 (10,4)
<b>Abstammung, n (%)</b>		
kaukasisch	106 (79,1)	58 (86,6)
asiatisch	9 (6,7)	5 (7,5)
indigene Einwohner Amerikas oder Alaskas	0 (0,0)	1 (1,5)
unbekannt	19 (14,2)	3 (4,5)
<b>Region, n (%)</b>		
Europa	119 (88,8)	59 (88,1)
Asien-Pazifik	8 (6,0)	5 (7,5)
Australien	7 (5,2)	3 (4,5)
<b>Myelofibrose-Klassifikation, n (%)</b>		
PMF	75 (56,0)	35 (52,2)
Post-PV-MF	33 (24,6)	21 (31,3)
Post-ET-MF	26 (19,4)	11 (16,4)
<b>Zeit seit Myelofibrose-Diagnose<sup>a</sup>, Monate</b>		
n	134	67
Mittelwert (SD)	65,8 (70,77)	76,3 (75,25)
Median	43,4	57,7
Minimum; Maximum	0,0; 360,0	0,0; 381,5
<b>Risikostatus gemäß DIPSS, n (%)</b>		
Intermediärrisiko-2	102 (76,1)	51 (76,1)
Hochrisiko	30 (22,4)	16 (23,9)
fehlend <sup>b</sup>	2 (1,5)	0 (0,0)

<b>Studie FREEDOM2</b>	<b>Fedratinib N = 134</b>	<b>BAT N = 67</b>
<b>TSS des MFSAF v4.0</b>		
n	129	65
Mittelwert (SD)	28,6 (16,31)	31,1 (17,25)
Median	27,0	31,0
Minimum; Maximum	0,0; 70,0	1,0; 66,0
<b>ECOG PS, n (%)</b>		
0	35 (26,1)	20 (29,9)
1	76 (56,7)	35 (52,2)
2	22 (16,4)	11 (16,4)
3	1 (0,7)	1 (1,5)
<b>Erythrozyten-Transfusionsabhängigkeit<sup>c</sup>, n (%)</b>		
ja	29 (21,6)	11 (16,4)
nein	105 (78,4)	56 (83,6)
<b>Grad der Knochenmarkfibrose, n (%)</b>		
0	0 (0,0)	0 (0,0)
1	7 (5,2)	5 (7,5)
2	48 (35,8)	26 (38,8)
3	55 (41,0)	29 (43,3)
fehlend	24 (17,9)	7 (10,4)
<b>JAK2-Testergebnis</b>		
negativ	33 (24,6)	16 (23,9)
positiv	94 (70,1)	48 (71,6)
nicht bestimmt/fehlend	7 (5,2)	3 (4,5)
<b>CALR-Testergebnis</b>		
negativ	20 (14,9)	9 (13,4)
positiv	25 (18,7)	14 (20,9)
nicht bestimmt/fehlend	89 (66,4)	44 (65,7)
<b>MPL-Testergebnis</b>		
negativ	25 (18,7)	13 (19,4)
positiv	2 (1,5)	3 (4,5)
nicht bestimmt/fehlend	107 (79,8)	51 (76,1)
<b>JAK2-/CALR-/MPL-Mutationsstatus<sup>d</sup></b>		
mutiert	119 (88,8)	64 (95,5)
dreifach negativ	3 (2,2)	0 (0,0)
unvollständiger Test	12 (9,0)	3 (4,5)
<b>Milzvolumen zu Baseline<sup>e</sup>, ml</b>		
n	132	67
Mittelwert (SD)	2.916,8 (1.512,45)	2.809,7 (1.552,32)
Median	2.622,3	2.692,8
Minimum; Maximum	498,2; 8.909,4	383,1; 8.514,8

<b>Studie FREEDOM2</b>	<b>Fedratinib N = 134</b>	<b>BAT N = 67</b>
<b>Milzgröße gemäß Palpation, cm</b>		
n	134	67
Mittelwert (SD)	16,1 (7,65)	15,9 (7,83)
Median	16,0	15,0
Minimum; Maximum	5,0; 37,0	4,0; 40,0
<b>Milzgröße gemäß Palpation, n (%)</b>		
< 15 cm unter dem LCM	59 (44,0)	28 (41,8)
≥ 15 cm unter dem LCM	75 (56,0)	39 (58,2)
<b>Konstitutionelle Symptome<sup>f</sup>, n (%)</b>		
ja	84 (62,7)	42 (62,7)
nein	50 (37,3)	25 (37,3)
<b>Hämoglobin, g/dl</b>		
n	134	67
Mittelwert (SD)	9,5 (1,64)	9,6 (1,58)
Median	9,3	9,4
Minimum; Maximum	5,7; 14,4	6,5; 14,0
<b>Leukozytenzahl, × 10<sup>9</sup>/l</b>		
n	134	67
Mittelwert (SD)	24,6 (35,96)	20,8 (28,14)
Median	13,1	11,7
Minimum; Maximum	1,7; 307,9	1,7; 146,46
<b>Thrombozytenzahl, × 10<sup>9</sup>/l</b>		
n	129	64
Mittelwert (SD)	193,2 (219,18)	161,8 (150,78)
Median	124,0	117,0
Minimum; Maximum	30,0; 1715,0	29,0; 846,0
<b>Blasten im peripheren Blut ≥ 1 %, n (%)</b>		
ja	82 (61,2)	41 (61,2)
nein	51 (38,1)	25 (37,3)
fehlend	1 (0,7)	1 (1,5)
<b>eGFR, ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>		
n	134	67
Mittelwert (SD)	71,0 (22,14)	76,0 (19,37)
Median	69,1	73,9
Minimum; Maximum	24,6; 175,3	39,9; 124,2

Studie FREEDOM2	Fedratinib N = 134	BAT N = 67
<b>Leberfunktion zu Baseline<sup>a</sup>, n (%)</b>		
normal	99 (73,9)	45 (67,2)
leicht beeinträchtigt	30 (22,4)	15 (22,4)
mäßig beeinträchtigt	5 (3,7)	7 (10,4)
stark beeinträchtigt	0	0

a: Zeit seit Myelofibrose-Diagnose = (Datum der Unterschrift der ICF – Datum der Myelofibrose-Diagnose + 1) / 30,4167

b: Umfasst sowohl Patient:innen ohne Risikostatus sowie jene, die nicht kategorisiert werden konnten

c: Die Erythrozyten-Transfusionsabhängigkeit zu Baseline wurde gemäß den überarbeiteten IWG-MRT-Kriterien 2013 definiert.

d: Mutiert: positiver Test für mindestens eine der JAK2-/CALR-/MPL-Mutationen; unvollständiger Test: kein positiver Test für die JAK2-/CALR-/MPL-Mutationen und der Test für mindestens eines der Gene wurde entweder nicht durchgeführt oder die Ergebnisse waren nicht eindeutig in Bezug auf das Vorhandensein einer Mutation

e: Das Milzvolumen zu Baseline wurde mittels MRT-/CT-Aufnahme, ausgewertet durch ein Zentrallabor für medizinische Bildverarbeitung, bestimmt.

f: Konstitutionelle Symptome waren > 10 % Gewichtsverlust innerhalb von 6 Monaten, Nachtschweiß und Fieber unbekanntem Ursprungs > 37,5 °C.

g: Eine Leberfunktionsstörung wurde anhand des Gesamtbilirubins und der AST zu Baseline bestimmt; normal: Gesamtbilirubin und AST ≤ ULN; leicht beeinträchtigt: Gesamtbilirubin ≤ ULN und AST > ULN oder Gesamtbilirubin > 1.0 bis 1.5 × ULN und AST beliebiger Wert; mäßig beeinträchtigt: Gesamtbilirubin > 1.5 × ULN bis 3 × ULN und AST beliebiger Wert; stark beeinträchtigt: Gesamtbilirubin > 3 × ULN und AST beliebiger Wert.

Abkürzungen: ANC: Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count);  
 AST: Aspartataminotransferase; BAT: Best Available Therapy; CALR: Calreticulin;  
 CT: Computertomografie; DIPSS: Dynamic International Prognostic Scoring System; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); ICF: Einverständniserklärung (Informed Consent Form);  
 IWG-MRT: International Working Group - Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment;  
 JAK2: Janus-assoziierte Kinase 2; LCM: Linker Rippenbogen (Left Costal Margin); MFSAF: Myelofibrose Symptoms Assessment Form; MPL: Myeloproliferative-Leukämie-Virus-Onkogen;  
 MRT: Magnetresonanztomografie; PMF: Primäre Myelofibrose; Post-ET-MF: Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose; Post-PV-MF: Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation);  
 TSS: Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score); ULN: Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal).

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

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

### **Studiendesign**

Die Studie FREEDOM2 ist eine multizentrische, offene, kontrollierte, randomisierte, multinationale Phase-III-Studie mit erwachsenen Patient:innen mit Intermediärrisiko-2 oder Hochrisiko-PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit Splenomegalie und Symptomen, die mit Ruxolitinib vorbehandelt waren. Geeignete Patient:innen wurden mittels eines Interactive Response Technology (IRT)-Systems im Verhältnis 2:1 auf die Behandlungsarme Fedratinib und BAT randomisiert. Die Randomisierung erfolgte nach den folgenden Faktoren:

- Milzgröße gemäß Palpation  $< 15$  cm unter dem linken Rippenbogen (Left Costal Margin, LCM) versus  $\geq 15$  cm unter dem LCM
- Thrombozytenzahl  $\geq 50$  bis  $< 100 \times 10^9/l$  versus  $\geq 100 \times 10^9/l$
- Refraktär oder rezidiert unter einer Ruxolitinib-Behandlung versus Unverträglichkeit gegenüber einer Ruxolitinib-Behandlung

In die Studie konnten erwachsene Patient:innen mit PMF gemäß WHO-Kriterien von 2016 oder Post-PV-MF oder Post-ET-MF gemäß International Working Group - Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT)-Kriterien von 2007 eingeschlossen werden (Arber 2016; Barosi 2008). Die Erkrankung musste als Intermediärrisiko-2- oder Hochrisiko-Erkrankung gemäß des DIPSS klassifiziert sein (Passamonti 2010). Der ECOG PS durfte höchstens 2 betragen. Die Patient:innen mussten während der Screening-Phase eine Splenomegalie mit einem Milzvolumen von  $\geq 450 \text{ cm}^3$ , gemessen mittels MRT/CT, und eine gemäß Palpation ertastbare Milzgröße von  $\geq 5$  cm unter dem LCM aufweisen. Die Patient:innen mussten einen TSS des MFSAF v4.0 von  $\geq 1$  aufweisen und zuvor mit Ruxolitinib behandelt worden sein. Hauptausschlussgründe waren u. a. eine Thrombozytenzahl von  $< 50 \times 10^9/l$  oder eine Myeloblastenzahl von  $\geq 5$  % im peripheren Blut. Außerdem durften die Patient:innen innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung nicht mit Ruxolitinib behandelt worden sein und keine Splenektomie oder Zelltransplantation erhalten haben. Zudem wurden Patient:innen mit einer Enzephalopathie in der Vorgeschichte, Anzeichen oder Symptome einer Enzephalopathie oder einem Thiaminmangel nicht zur Studie zugelassen.

Primärer Endpunkt der Studie FREEDOM2 war das Milzansprechen, definiert als der Anteil der Patient:innen mit Reduktion des Milzvolumens um mindestens 35 % zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline.

Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren die Mortalität, das Symptomansprechen, die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30, der Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS sowie UE. Ausführlichere Angaben zu den Studienendpunkten sind in Anhang 4-E dargestellt.

Die Studie FREEDOM2 wurde an 78 Zentren in 16 Ländern weltweit durchgeführt. Nach einer 28-tägigen Screening-Phase (maximal 35 Tage) wurden die Patient:innen für mindestens sechs Zyklen von je 28 Tagen mit Fedratinib oder BAT behandelt. Die Behandlung mit Fedratinib oder BAT konnte so lange fortgeführt werden bis eine inakzeptable Toxizität, eine fehlende therapeutische Wirksamkeit oder ein Fortschreiten der Erkrankung gemäß den Kriterien der IWG-MRT von 2013 eintrat oder bis die Zustimmung zurückgezogen wurde. Der Behandlungsphase schloss sich ein 30-tägiger Follow-up sowie ein Survival Follow-up bis zum Tod, zur Folgetherapie, zum Auftreten einer neuen Malignität oder zur Progression der Myelofibrose zu einer AML an.

Die Patient:innen des Fedratinib-Arms erhielten 400 mg Fedratinib (oral einmal täglich). Die Behandlung im BAT-Arm umfasste jede vom ärztlichen Prüfpersonal gewählte Behandlung und war nicht auf zugelassene JAK-Inhibitoren, Chemotherapien, Anagrelid, Kortikosteroide, hämatopoetische Wachstumsfaktoren, immunmodulierende Wirkstoffe, Androgene oder Interferon beschränkt. BAT konnte auch keine Behandlung oder eine symptomorientierte Behandlung umfassen. Nicht zugelassen waren Prüfpräparate, Fedratinib und die hämatopoetische Stammzelltransplantation. Die Patient:innen im BAT-Arm erhielten die in Tabelle 4-11 aufgeführten Arzneimittel und Behandlungen.

Tabelle 4-11: Erhaltene Arzneimittel und Behandlungen im BAT-Arm der Studie FREEDOM2

Arzneimittel oder Behandlung, n (%)	BAT N = 67
Ruxolitinib	52 (77,6)
Transfusionen mit roten Blutkörperchen	19 (28,4)
Hydroxyurea	12 (17,9)
Keine Behandlung	2 (3,0)
Danazol	1 (1,5)
Hydroxycarbamid	1 (1,5)
Interferon	1 (1,5)
Mercaptopurin	1 (1,5)
Methylprednisolon	1 (1,5)
Prednisolon	1 (1,5)
Prednison	1 (1,5)
Thalidomid	1 (1,5)

Abkürzungen: BAT: Best Available Therapy.

Nach sechs Zyklen oder bei bestätigter Krankheitsprogression der Splenomegalie<sup>17</sup> war ein Wechsel von BAT auf eine Behandlung mit Fedratinib möglich. Patient:innen im BAT-Arm,

<sup>17</sup> Das Kriterium für einen Krankheitsprogress war eine Vergrößerung des Milzvolumens um  $\geq 25\%$  gemessen mittels MRT/CT (durchgeführt innerhalb von 28 Tagen vor dem Wechsel auf eine Behandlung mit Fedratinib) gegenüber Baseline.

die die Behandlung vor der Beurteilung des Ansprechens in Zyklus 6 ohne bestätigte Progression der Splenomegalie abbrechen, durften in der Studie verbleiben und konnten schließlich bei der Beurteilung des Ansprechens zum Ende von Zyklus 6 auf eine Behandlung mit Fedratinib wechseln.

Die Studie FREEDOM2 ist noch laufend. Für die Nutzenbewertung von Fedratinib liegt der präspezifizierte Datenschnitt vom 27.12.2022 vor. Dieser Datenschnitt erfolgte, nachdem der/die letzte randomisierte Patient/Patientin Zyklus 6 abgeschlossen hatte.

### **Studienpopulation**

Für die Studie FREEDOM2 wurden 316 Patient:innen gescreent und 201 Patient:innen randomisiert. Davon wurden 134 Patient:innen dem Fedratinib-Arm und 67 Patient:innen dem BAT-Arm zugeordnet. Alle randomisierten Patient:innen wurden gemäß der Randomisierung behandelt.

Die Baseline-Charakteristika der Patient:innen der Studie FREEDOM2 sind zwischen den Behandlungsarmen insgesamt vergleichbar (siehe Tabelle 4-10).

Das mediane Alter betrug im Fedratinib-Arm 70 Jahre und im BAT-Arm 68 Jahre. Im Fedratinib-Arm waren 56,0 % und im BAT-Arm 44,8 % der Patient:innen männlich. Je etwa zwei Drittel der Patient:innen wies ein Intermediärrisiko-2 und je etwa ein Drittel einen Hochrisiko-Status gemäß DIPSS auf. Der mittlere TSS des MFSAF v4.0 zu Baseline lag im Fedratinib-Arm bei 28,6 und im BAT-Arm bei 31,1. Der ECOG PS war in beiden Studienarmen zumeist 0 oder 1. Das mediane Milzvolumen der Patient:innen zu Baseline betrug 2.622,3 ml (Fedratinib) bzw. 2.692,8 ml (BAT). In beiden Armen zeigten zu Baseline jeweils etwa zwei Drittel der Patient:innen konstitutionelle Symptome (Gewichtsverlust, Nachtschweiß oder Fieber).

Zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts haben 46 Patient:innen des BAT-Arms nach Zyklus 6 in den Fedratinib-Arm gewechselt. Davon befanden sich zum Datenschnitt noch 25 Patient:innen unter Behandlung mit Fedratinib.

Bis zum Datenschnitt haben insgesamt 91 Patient:innen des Fedratinib-Arms und 39 Patient:innen des BAT-Arms (vor oder nach Behandlungswechsel) die Behandlung abgebrochen. Davon hatten 38 Patient:innen des Fedratinib-Arms und 11 Patient:innen des BAT-Arms die Behandlung vor Vollendung von Zyklus 6 abgebrochen. Zum Datenschnitt befanden sich noch 43 Patient:innen des Fedratinib-Arms und 3 Patient:innen des BAT-Arms in Behandlung gemäß ursprünglicher Zuordnung (siehe Abbildung 4-2).

Die mediane Behandlungsdauer bis zum Datenschnitt betrug im Fedratinib-Arm 43,0 Wochen und im BAT-Arm 24,7 Wochen (siehe Anhang 4-G).

### **Übertragbarkeit der Studie FREEDOM2 auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Studie wurde vorrangig an europäischen Studienzentren durchgeführt, sodass von einem, dem deutschen Versorgungskontext hinreichend ähnlichen Versorgungsstandard ausgegangen

werden kann. Zudem ist die überwiegende Mehrheit der Patient:innen (81,6 %) kaukasischer Abstammung. Die Charakteristika der Studienpopulation entsprechen den Charakteristika der MF-Patient:innen, die im deutschen Praxisalltag behandelt werden. So umfasst die Studienpopulation in etwa gleichviele männliche wie weibliche erwachsene Patient:innen mit einem medianen Alter von ca. 69 Jahren. Dies entspricht der Geschlechterverteilung und dem medianen Alter der MF-Patient:innen im deutschen Versorgungsalltag (siehe auch Modul 3 A).

Zusammenfassend wird somit von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie FREEDOM2 auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
FREEDOM2	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).							

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie FREEDOM2 entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2025). Die Randomisierung in die Studie FREEDOM2 erfolgte stratifiziert im Verhältnis 2:1 mittels IRT, wodurch eine adäquate Gruppenzuteilung gewährleistet ist. Weder die Patient:innen noch die Prüfer:innen waren verblindet. Das offene Studiendesign führt jedoch nicht per se zu einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial einzelner Endpunkte wird separat auf Endpunktebene bewertet. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt. Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial der Studie FREEDOM2 wird daher als niedrig bewertet.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität: Todesfälle	Morbidität			Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30	Sicherheit: UE
		Milz- und Symptomansprechen	Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30	Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS		
FREEDOM2	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale.

##### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges'  $g$ ) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

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

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

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

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

#### 4.3.1.3.1.1 Mortalität: Todesfälle – RCT

Tabelle 4-14: Operationalisierung des Endpunktes Mortalität

Studie	Operationalisierung
FREEDOM2	Die Mortalität wird anhand des Anteils der bis zum Ende von Zyklus 6 verstorbenen Patient:innen dargestellt. Es wurden alle Todesfälle unabhängig von der Todesursache berücksichtigt. Für jeden Behandlungsarm wird die Anzahl der Patient:innen mit Ereignis und der Anteil dieser Patient:innen an der Gesamtpopulation dargestellt. Für den Vergleich der beiden Behandlungsarme zum Ende von Zyklus 6 wird das RR mit 95 %-KI und p-Wert dargestellt. Das RR wurde unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung mittels Mantel-Haenszel-Methode geschätzt. Das zugehörige 95 %-KI und der p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.
Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko.	

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

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

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FREEDOM2	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Weder die Patient:innen noch die Prüfärzt:innen waren verblindet. Der Endpunkt Mortalität kann jedoch eindeutig und frei von subjektiver Beeinflussung bewertet werden, da der Eintritt des Todes ein objektives Kriterium darstellt. Die Analyse erfolgte auf Basis aller randomisierten Patient:innen, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird daher als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-16. Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus der Studie FREEDOM2

Fedratinib		BAT		Fedratinib vs. BAT	
N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Anteil der Todesfälle bis zum Ende von Zyklus 6</b>					
134	13 (9,70)	67	3 (4,48)	2,24 [0,66; 7,53]	0,1939
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population. a: Mit der Mantel-Haenszel-Methode geschätztes RR, stratifiziert (nach IRT) nach Milzgröße gemäß Palpation, Thrombozytenzahl sowie refraktär oder rezidiert unter einer Ruxolitinib-Behandlung versus Unverträglichkeit gegenüber einer Ruxolitinib-Behandlung b: KI und p-Wert mittels Normalapproximation berechnet Abkürzungen: BAT: Best Available Therapy; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko.					

In der Studie FREEDOM2 verstarben bis zum Ende von Zyklus 6 im Fedratinib-Arm 13 Patient:innen (9,70 %) und im BAT-Arm drei Patient:innen (4,48 %). Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

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

### Meta-Analysen

Nicht zutreffend.

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie FREEDOM2 sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Für den Endpunkt Mortalität liegt keine abweichende Bewertung vor. Insgesamt ist somit von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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

**4.3.1.3.1.2 Morbidität: Milz- und Symptomansprechen – RCT**

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunktes Milz- und Symptomansprechen

Studie	Operationalisierung
FREEDOM2	<p><b>Milzansprechen</b></p> <p>Das Milzansprechen wird anhand des Anteils der Patient:innen mit Reduktion des Milzvolumens um <math>\geq 35\%</math> zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline dargestellt. Die Bewertung des Ansprechens erfolgte anhand von MRT-/CT-Aufnahmen, die durch ein Zentrallabor für medizinische Bildverarbeitung verblindet beurteilt wurden.</p> <p>Die MRT-/CT-Aufnahmen wurden während des Screenings, jeweils bei der Bewertung des Ansprechens zum Ende von Zyklus 3, 6, 12 und 24, anschließend zum Ende jedes 6. Zyklus, zum Ende der Behandlung sowie im Rahmen der Follow-up-Visite gemacht.</p> <p>Für jeden Behandlungsarm wird die Anzahl der Patient:innen mit Ereignis und der Anteil dieser Patient:innen an der Gesamtpopulation dargestellt. Für den Vergleich der beiden Behandlungsarme zum Ende von Zyklus 6 wird das RR mit 95 %-KI und p-Wert dargestellt.</p> <p>Das RR wurde unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung mittels Mantel-Haenszel-Methode geschätzt. Das zugehörige 95 %-KI und der p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Patient:innen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet (NRI).</p> <p><b>Symptomansprechen</b></p> <p>Das Symptomansprechen wird anhand des Anteils der Patient:innen mit einer Reduktion (Verbesserung) des TSS des MFSAF v4.0 um <math>\geq 50\%</math> zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline dargestellt.</p> <p>Der MFSAF v4.0 ist ein valides Messinstrument zur Erfassung der folgenden sieben charakteristischen Symptome der Myelofibrose: Nachtschweiß, Juckreiz, abdominale Beschwerden, Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite, Völlegefühl, Fatigue sowie Knochen-/Muskelschmerzen. Die Patient:innen geben jeweils auf einer Skala von 0 (keine Symptome) bis 10 (schlimmste vorstellbare Symptome) an, wie stark die stärkste Symptomlast für jedes Symptom in den letzten 7 Tagen war. Der TSS berechnet sich aus dem Durchschnitt der Bewertungen der einzelnen Symptome multipliziert mit 7. Der TSS nimmt somit Werte zwischen 0 (keine Symptome) und 70 (schlimmste vorstellbare Symptome) an. Hohe Werte zeigen eine ausgeprägte Symptomatik an.</p> <p>Die Erhebung des MFSAF v4.0 erfolgte während des Screenings, jeweils an Tag 1 jedes Zyklus sowie bei der Bewertung des Ansprechens zum Ende von Zyklus 3, 6, 12 und 24, anschließend zum Ende jedes 6. Zyklus, zum Ende der Behandlung sowie im Rahmen der Follow-up-Visite.</p> <p>Für jeden Behandlungsarm wird die Anzahl der Patient:innen mit Ereignis und der Anteil dieser Patient:innen an der Gesamtpopulation dargestellt. Für den Vergleich der beiden Behandlungsarme zum Ende von Zyklus 6 wird das RR mit 95 %-KI und p-Wert dargestellt.</p> <p>Das RR wurde unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung mittels Mantel-Haenszel-Methode geschätzt. Das zugehörige 95 %-KI und der p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, für die ein Baseline-Wert des TSS des MFSAF v4.0 von <math>&gt; 0</math> vorliegt. Patient:innen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet (NRI).</p> <p>Ergänzend wird das Symptomansprechen anhand der Veränderung im TSS des MFSAF v4.0 bis zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline dargestellt.</p> <p>Für jeden Behandlungsarm wird die Anzahl der Patient:innen, die in das Modell eingehen sowie die Veränderung gegenüber Baseline anhand des LS-Mean mit 95 %-KI dargestellt. Für den Vergleich der beiden Behandlungsarme wird die LS-MWD mit 95 %-KI dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
	Die Auswertung erfolgte mittels MMRM basierend auf der Veränderung gegenüber Baseline unter Berücksichtigung aller Erhebungen bis zum Ende von Zyklus 6. Als feste Effekte wurden der Behandlungsarm, der Baseline-Wert, die Visite sowie die Interaktion Behandlungsarm*Visite einbezogen. Die Visite wurde als kategorielle Variable betrachtet und als wiederholte Messung definiert. Um die Korrelation zwischen den wiederholten Messungen zu modellieren, wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, für die ein Baseline-Wert des TSS des MFSAF v4.0 von > 0 vorliegt.
Abkürzungen: CT: Computertomografie; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed Model for Repeated Measures); MRT: Magnetresonanztomografie; MWD: Mittelwertdifferenz; NRI: Non-Responder Imputation; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); TSS: Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score).	

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

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

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Milz- und Symptomansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Milzansprechen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Symptomansprechen	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

### Milzansprechen

Weder die Patient:innen noch die Prüfärzt:innen waren verblindet. Die der Auswertung des Milzansprechens zugrunde liegenden MRT-/CT-Aufnahmen wurden jedoch verblindet durch ein Zentrallabor für medizinische Bildverarbeitung beurteilt, womit eine verblindete Endpunkterhebung vorliegt. Die Analyse erfolgte auf Basis aller randomisierten Patient:innen, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine

ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird daher als niedrig eingestuft.

### Symptomansprechen

Weder die Patient:innen noch die Prüfärzt:innen waren verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis aller randomisierten Patient:innen, für die ein Baseline-Wert des TSS des MFSAF v4.0 von  $> 0$  vorliegt. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Verzerrungsaspekte vor. Da eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch eingestuft.

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

### Milzansprechen

Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt Milzansprechen aus der Studie FREEDOM2

Fedratinib		BAT		Fedratinib vs. BAT	
N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Milzansprechen zum Ende von Zyklus 6</b>					
134	48 (35,82)	67	4 (5,97)	5,86 [2,21; 15,52]	<b>0,0004</b>
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population. Patient:innen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet (NRI).					
a: Mit der Mantel-Haenszel-Methode geschätztes RR, stratifiziert (nach IRT) nach Milzgröße gemäß Palpation, Thrombozytenzahl sowie refraktär oder rezidiert unter einer Ruxolitinib-Behandlung versus Unverträglichkeit gegenüber einer Ruxolitinib-Behandlung					
b: KI und p-Wert mittels Normalapproximation berechnet					
Abkürzungen: BAT: Best Available Therapy; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; NRI: Non-Responder Imputation; RR: Relatives Risiko.					

In der Studie FREEDOM2 erreichten im Fedratinib-Arm 35,82 % und im BAT-Arm 5,97 % der Patient:innen ein Milzansprechen (Reduktion des Milzvolumens um  $\geq 35$  % gegenüber Baseline) zum Ende von Zyklus 6. Damit liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Fedratinib vor (RR [95 %-KI]: 5,86 [2,21; 15,52];  $p = 0,0004$ ).

## Symptomansprechen

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomansprechen aus der Studie FREEDOM2

Fedratinib		BAT		Fedratinib vs. BAT	
N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Symptomansprechen zum Ende von Zyklus 6</b>					
126	43 (34,13)	65	11 (16,92)	1,96 [1,08; 3,53]	<b>0,0259</b>
<p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population, für die ein Baseline-Wert des TSS des MFSAF v4.0 von &gt; 0 vorliegt. Patient:innen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet (NRI).</p> <p>a: Mit der Mantel-Haenszel-Methode geschätztes RR, stratifiziert (nach IRT) nach Milzgröße gemäß Palpation, Thrombozytenzahl sowie refraktär oder rezidiert unter einer Ruxolitinib-Behandlung versus Unverträglichkeit gegenüber einer Ruxolitinib-Behandlung</p> <p>b: KI und p-Wert mittels Normalapproximation berechnet</p> <p>Abkürzungen: BAT: Best Available Therapy; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MFSAF: Myelofibrose Symptoms Assessment Form; NRI: Non-Responder Imputation; RR: Relatives Risiko TSS: Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score).</p>					

In der Studie FREEDOM2 erreichten im Fedratinib-Arm 34,13 % und im BAT-Arm 16,92 % der Patient:innen ein Symptomansprechen (Verbesserung im TSS des MFSAF v4.0 um  $\geq 50$  % gegenüber Baseline) zum Ende von Zyklus 6. Damit liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Fedratinib vor (RR [95 %-KI]: 1,96 [1,08; 3,53]; p = 0,0259).

Tabelle 4-21: Ergebnisse der ergänzenden Analyse für den Endpunkt Symptomansprechen aus der Studie FREEDOM2

Fedratinib		BAT		Fedratinib vs. BAT
N <sup>a</sup>	LS-Mean [95 %-KI] <sup>b</sup> der Veränderung	N <sup>a</sup>	LS-Mean [95 %-KI] <sup>b</sup> der Veränderung	LS-MWD [95 %-KI] <sup>b</sup>
<b>Veränderung im TSS des MFSAF v4.0 bis zum Ende von Zyklus 6</b>				
81	-6,0 [-10,54; -1,45]	44	-0,9 [-6,17; 4,36]	-5,1 [-8,97; -1,22]
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population, für die ein Baseline-Wert des TSS des MFSAF v4.0 von > 0 vorliegt. a: Anzahl der Patient:innen, die in das Modell eingehen b: Mittels MMRM basierend auf der Veränderung gegenüber Baseline unter Berücksichtigung aller Erhebungen bis zum Ende von Zyklus 6 geschätzt. Als feste Effekte wurden der Behandlungsarm, der Baseline-Wert, die Visite sowie die Interaktion Behandlungsarm*Visite einbezogen. Die Visite wurde als kategoriale Variable betrachtet und als wiederholte Messung definiert. Um die Korrelation zwischen den wiederholten Messungen zu modellieren, wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Abkürzungen: BAT: Best Available Therapy; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MFSAF: Myelofibrose Symptoms Assessment Form; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed Model for Repeated Measures); MWD: Mittelwertdifferenz; TSS: Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score).				

In der Studie FREEDOM2 veränderte sich der TSS des MFSAF v4.0 bis zum Ende von Zyklus 6 im Fedratinib-Arm im Mittel (LS-Mean) um -6,0 gegenüber Baseline, während er sich im BAT-Arm um -0,9 veränderte. Damit liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Fedratinib vor (LS-MWD [95 %-KI]: -5,1 [-8,97; -1,22]).

Die Angaben zu den Rücklaufquoten des MFSAF v4.0 je Erhebungszeitpunkt finden sich in Anhang 4-G.

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

## Meta-Analysen

Nicht zutreffend.

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie FREEDOM2 sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Für den Endpunkt Milz- und Symptomansprechen liegt keine abweichende Bewertung vor. Insgesamt ist somit von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

#### 4.3.1.3.1.3 Morbidität: Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – RCT

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunktes Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
FREEDOM2	<p>Die Symptomatik wird auf Basis der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 anhand der Veränderung bis Zyklus 6 gegenüber Baseline dargestellt.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen zur Symptomatik (Symptomskalen) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus). Die Symptomskalen erfassen den Gesundheitszustand anhand der Symptome Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhoe und finanzielle Schwierigkeiten<sup>a</sup>. Die Bewertung der einzelnen Items erfolgt durch die Patient:innen selbst jeweils auf einer 4-Punkte-Likert-Skala von 1 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr). Die Werte werden anschließend auf eine lineare Skala von 0 bis 100 transformiert. Hohe Werte zeigen eine ausgeprägte Symptomatik an.</p> <p>Die Erhebung des EORTC QLQ-C30 erfolgte jeweils an Tag 1 jedes Zyklus, zum Ende der Behandlung sowie im Rahmen der Follow-up-Visite.</p> <p>Für jeden Behandlungsarm wird die Anzahl der Patient:innen, die in das Modell eingehen, der MW mit SD zu Baseline sowie die Veränderung gegenüber Baseline anhand des LS-Mean mit SE dargestellt. Für den Vergleich der beiden Behandlungsarme wird die LS-MWD mit 95 %-KI und p-Wert dargestellt. Zur Bewertung der klinischen Relevanz statistisch signifikanter Unterschiede wird Hedges' g mit 95 %-KI herangezogen.</p> <p>Die Auswertung erfolgte mittels MMRM basierend auf der Veränderung gegenüber Baseline unter Berücksichtigung aller Erhebungen bis Zyklus 6. Als feste Effekte wurden der Behandlungsarm, der Baseline-Wert, die Visite sowie die Interaktion Behandlungsarm*Visite einbezogen. Die Visite wurde als kategorielle Variable betrachtet und als wiederholte Messung definiert. Um die Korrelation zwischen den wiederholten Messungen zu modellieren, wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Hedges' g wurde auf Basis der LS-MWD berechnet. Die Auswertung erfolgte auf Basis der HRQoL-evaluable-Population.</p>
<p>a: Die Symptomskala finanzielle Schwierigkeiten wird nicht dargestellt, da diese nicht als patientenrelevant eingestuft wird.</p> <p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; HRQoL: Health-Related Quality of Life; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed Model for Repeated Measures); MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error).</p>	

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FREEDOM2	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Weder die Patient:innen noch die Prüfärzt:innen waren verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis aller randomisierten Patient:innen, für die zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt nach Therapiebeginn eine Bewertung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 vorliegt (HRQoL-evaluable-Population). Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Verzerrungsaspekte vor. Da eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch eingestuft.

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

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie FREEDOM2

Fedratinib			BAT			Fedratinib vs. BAT	
N <sup>a</sup>	MW (SD) zu Baseline	LS-Mean (SE) der Veränderung <sup>b</sup>	N <sup>a</sup>	MW (SD) zu Baseline	LS-Mean (SE) der Veränderung <sup>b</sup>	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Hedges' g [95 %-KI] <sup>c</sup>
<b>Veränderung in der Symptomskala Erschöpfung bis Zyklus 6</b>							
105	50,3 (29,5)	-11,85 (2,06)	49	59,2 (27,4)	-5,50 (2,97)	-6,35 [-13,51; 0,81] 0,0819	-0,30 [-0,64; 0,04]
<b>Veränderung in der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen bis Zyklus 6</b>							
105	8,1 (15,5)	-1,04 (1,19)	49	11,9 (23,3)	-3,31 (1,71)	2,26 [-1,87; 6,39] 0,2804	0,18 [-0,15; 0,52]
<b>Veränderung in der Symptomskala Schmerzen bis Zyklus 6</b>							
105	33,2 (32,6)	-14,47 (1,69)	49	43,2 (35,5)	-9,43 (2,44)	-5,04 [-10,92; 0,85] 0,0929	-0,29 [-0,63; 0,05]
<b>Veränderung in der Symptomskala Dyspnoe bis Zyklus 6</b>							
105	36,5 (31,9)	-10,28 (2,12)	49	40,8 (37,4)	-9,35 (3,05)	-0,93 [-8,27; 6,41] 0,8025	-0,04 [-0,38; 0,30]
<b>Veränderung in der Symptomskala Schlaflosigkeit bis Zyklus 6</b>							
105	40,3 (36,0)	-12,58 (2,02)	49	42,2 (35,2)	-5,70 (2,91)	-6,88 [-13,88; 0,13] 0,0542	-0,33 [-0,67; 0,01]

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

Fedratinib			BAT			Fedratinib vs. BAT	
N <sup>a</sup>	MW (SD) zu Baseline	LS-Mean (SE) der Veränderung <sup>b</sup>	N <sup>a</sup>	MW (SD) zu Baseline	LS-Mean (SE) der Veränderung <sup>b</sup>	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Hedges' g [95 %-KI] <sup>c</sup>
<b>Veränderung in der Symptomskala Appetitverlust bis Zyklus 6</b>							
105	34,6 (33,6)	-15,56 (1,78)	49	31,3 (36,3)	-14,86 (2,55)	-0,70 [-6,85; 5,45] 0,8225	-0,04 [-0,38; 0,30]
<b>Veränderung in der Symptomskala Obstipation bis Zyklus 6</b>							
105	15,6 (24,9)	0,55 (1,97)	49	23,8 (31,9)	-0,48 (2,84)	1,03 [-5,83; 7,89] 0,7668	0,05 [-0,29; 0,39]
<b>Veränderung in der Symptomskala Diarrhoe bis Zyklus 6</b>							
105	11,4 (22,1)	3,58 (1,35)	49	8,8 (21,3)	-2,17 (1,93)	5,76 [1,10; 10,41] 0,0159	0,42 [0,07; 0,76]

Die Auswertung erfolgte auf Basis der HRQoL-evaluable-Population.

a: Anzahl der Patient:innen, die in das Modell eingehen

b: Mittels MMRM basierend auf der Veränderung gegenüber Baseline unter Berücksichtigung aller Erhebungen bis Zyklus 6 geschätzt. Als feste Effekte wurden der Behandlungsarm, der Baseline-Wert, die Visite sowie die Interaktion Behandlungsarm\*Visite einbezogen. Die Visite wurde als kategorielle Variable betrachtet und als wiederholte Messung definiert. Um die Korrelation zwischen den wiederholten Messungen zu modellieren, wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet.

c: Berechnet auf Basis der LS-MWD

Abkürzungen: BAT: Best Available Therapy; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; HRQoL: Health-Related Quality of Life; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed Model for Repeated Measures); MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error).

In der Studie FREEDOM2 zeigt sich bei der Mehrheit der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 hinsichtlich der Veränderung bis Zyklus 6 gegenüber Baseline kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Hinsichtlich der Veränderung in der Symptomskala Diarrhoe bis Zyklus 6 gegenüber Baseline liegt ein statistisch signifikanter, jedoch klinisch nicht relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Fedratinib vor (LS-MWD [95 %-KI]: 5,76 [1,10; 10,41];  $p = 0,0159$ ; Hedges'  $g$  [95 %-KI]: 0,42 [0,07; 0,76]).

Die Angaben zu den Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 je Erhebungszeitpunkt finden sich in Anhang 4-G.

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

### **Meta-Analysen**

Nicht zutreffend.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Ergebnisse der Studie FREEDOM2 sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Für den Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 liegt keine abweichende Bewertung vor. Insgesamt ist somit von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

**4.3.1.3.1.4 Morbidität: Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS – RCT**

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunktes Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
FREEDOM2	<p>Der Gesundheitszustand wird auf Basis der EQ-5D VAS anhand der Veränderung bis Zyklus 6 gegenüber Baseline dargestellt.</p> <p>Die EQ-5D VAS ist ein valides und anerkanntes Instrument zur Bestimmung des allgemeinen Gesundheitszustandes durch die Patient:innen selbst anhand einer Skala von 0 (schlimmster vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand). Niedrige Werte zeigen einen schlechten Gesundheitszustand an.</p> <p>Die Erhebung der EQ-5D VAS erfolgte jeweils an Tag 1 jedes Zyklus, zum Ende der Behandlung sowie im Rahmen der Follow-up-Visite.</p> <p>Für jeden Behandlungsarm wird die Anzahl der Patient:innen, die in das Modell eingehen, der MW mit SD zu Baseline sowie die Veränderung gegenüber Baseline anhand des LS-Mean mit SE dargestellt. Für den Vergleich der beiden Behandlungsarme wird die LS-MWD mit 95 %-KI und p-Wert dargestellt. Zur Bewertung der klinischen Relevanz statistisch signifikanter Unterschiede wird Hedges' g mit 95 %-KI herangezogen.</p> <p>Die Auswertung erfolgte mittels MMRM basierend auf der Veränderung gegenüber Baseline unter Berücksichtigung aller Erhebungen bis Zyklus 6. Als feste Effekte wurden der Behandlungsarm, der Baseline-Wert, die Visite sowie die Interaktion Behandlungsarm*Visite einbezogen. Die Visite wurde als kategorielle Variable betrachtet und als wiederholte Messung definiert. Um die Korrelation zwischen den wiederholten Messungen zu modellieren, wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Hedges' g wurde auf Basis der LS-MWD berechnet.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der HRQoL-evaluable-Population.</p>
<p>Abkürzungen: EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; HRQoL: Health-Related Quality of Life; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed Model for Repeated Measures); MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); VAS: Visual Analogue Scale.</p>	

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FREEDOM2	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Abkürzungen: EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); VAS: Visual Analogue Scale.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Weder die Patient:innen noch die Prüfärzt:innen waren verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis aller randomisierten Patient:innen, für die zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt nach Therapiebeginn eine Bewertung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS vorliegt (HRQoL-evaluable-Population). Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Verzerrungsaspekte vor. Da eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch eingestuft.

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

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS aus der Studie FREEDOM2

Fedratinib				BAT		Fedratinib vs. BAT	
N <sup>a</sup>	MW (SD) zu Baseline	LS-Mean (SE) der Veränderung <sup>b</sup>	N <sup>a</sup>	MW (SD) zu Baseline	LS-Mean (SE) der Veränderung <sup>b</sup>	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Hedges' g [95 %-KI] <sup>c</sup>
<b>Veränderung im Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS bis Zyklus 6</b>							
103	53,8 (23,0)	8,14 (1,37)	51	54,4 (23,0)	4,43 (1,90)	3,71 [-0,92; 8,34] 0,1151	0,27 [-0,07; 0,60]
<p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der HRQoL-evaluable-Population.</p> <p>a: Anzahl der Patient:innen, die in das Modell eingehen</p> <p>b: Mittels MMRM basierend auf der Veränderung gegenüber Baseline unter Berücksichtigung aller Erhebungen bis Zyklus 6 geschätzt. Als feste Effekte wurden der Behandlungsarm, der Baseline-Wert, die Visite sowie die Interaktion Behandlungsarm*Visite einbezogen. Die Visite wurde als kategorielle Variable betrachtet und als wiederholte Messung definiert. Um die Korrelation zwischen den wiederholten Messungen zu modellieren, wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet.</p> <p>c: Berechnet auf Basis der LS-MWD</p> <p>Abkürzungen: BAT: Best Available Therapy; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; HRQoL: Health-Related Quality of Life; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed Model for Repeated Measures); MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); VAS: Visual Analogue Scale.</p>							

In der Studie FREEDOM2 zeigt sich hinsichtlich der Veränderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis Zyklus 6 gegenüber Baseline kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Angaben zu den Rücklaufquoten des EQ-5D je Erhebungszeitpunkt finden sich in Anhang 4-G.

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

### Meta-Analysen

Nicht zutreffend.

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie FREEDOM2 sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS liegt keine abweichende Bewertung vor. Insgesamt ist somit von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

#### 4.3.1.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – RCT

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
FREEDOM2	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird auf Basis der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 anhand der Veränderung bis Zyklus 6 gegenüber Baseline dargestellt.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen zur Symptomatik (Symptomskalen) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus). Neben dem globalen Gesundheitsstatus erfassen die Funktionsskalen die gesundheitsbezogene Lebensqualität in den Bereichen körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion. Die Bewertung der einzelnen Items der Funktionsskalen erfolgt durch die Patient:innen selbst jeweils auf einer 4-Punkte-Likert-Skala von 1 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr), die Bewertung der Items der Skala zum globalen Gesundheitszustand erfolgt auf einer 7-Punkte-Likert Skala von 1 (sehr schlecht) bis 7 (ausgezeichnet). Die Werte werden anschließend auf eine lineare Skala von 0 bis 100 transformiert. Hohe Werte zeigen eine hohe Lebensqualität an.</p> <p>Die Erhebung des EORTC QLQ-C30 erfolgte jeweils an Tag 1 jedes Zyklus, zum Ende der Behandlung sowie im Rahmen der Follow-up-Visite.</p>

	<p>Für jeden Behandlungsarm wird die Anzahl der Patient:innen, die in das Modell eingehen, der MW mit SD zu Baseline sowie die Veränderung gegenüber Baseline anhand des LS-Mean mit SE dargestellt. Für den Vergleich der beiden Behandlungsarme wird die LS-MWD mit 95 %-KI und p-Wert dargestellt. Zur Bewertung der klinischen Relevanz statistisch signifikanter Unterschiede wird Hedges' g mit 95 %-KI herangezogen.</p> <p>Die Auswertung erfolgte mittels MMRM basierend auf der Veränderung gegenüber Baseline unter Berücksichtigung aller Erhebungen bis Zyklus 6. Als feste Effekte wurden der Behandlungsarm, der Baseline-Wert, die Visite sowie die Interaktion Behandlungsarm*Visite einbezogen. Die Visite wurde als kategorielle Variable betrachtet und als wiederholte Messung definiert. Um die Korrelation zwischen den wiederholten Messungen zu modellieren, wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Hedges' g wurde auf Basis der LS-MWD berechnet. Die Auswertung erfolgte auf Basis der HRQoL-evaluable-Population.</p>
<p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; HRQoL: Health-Related Quality of Life; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed Model for Repeated Measures); MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error).</p>	

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FREEDOM2	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
<p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).</p>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Weder die Patient:innen noch die Prüfärzt:innen waren verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis aller randomisierten Patient:innen, für die zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt nach Therapiebeginn eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 vorliegt (HRQoL-evaluable-Population). Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Verzerrungsaspekte vor. Da eine

Beeinflussung der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch eingestuft.

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

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie FREEDOM2

Fedratinib			BAT			Fedratinib vs. BAT	
N <sup>a</sup>	MW (SD) zu Baseline	LS-Mean (SE) der Veränderung <sup>b</sup>	N <sup>a</sup>	MW (SD) zu Baseline	LS-Mean (SE) der Veränderung <sup>b</sup>	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Hedges' g [95 %-KI] <sup>c</sup>
<b>Veränderung in der Skala zum globalen Gesundheitsstatus bis Zyklus 6</b>							
105	49,7 (25,6)	10,23 (1,62)	49	43,7 (23,7)	6,58 (2,33)	3,65 [-1,97; 9,27] 0,2016	0,22 [-0,12; 0,56]
<b>Veränderung in der Funktionsskala körperliche Funktion bis Zyklus 6</b>							
105	61,1 (24,1)	8,29 (1,63)	49	55,6 (24,0)	5,51 (2,36)	2,78 [-2,91; 8,47] 0,3351	0,17 [-0,17; 0,50]
<b>Veränderung in der Funktionsskala Rollenfunktion bis Zyklus 6</b>							
105	61,7 (34,5)	8,21 (2,27)	49	57,5 (34,7)	5,15 (3,26)	3,07 [-4,79; 10,92] 0,4413	0,13 [-0,21; 0,47]
<b>Veränderung in der Funktionsskala emotionale Funktion bis Zyklus 6</b>							
105	71,7 (22,4)	8,77 (1,60)	49	66,5 (25,5)	7,17 (2,30)	1,60 [-3,95; 7,15] 0,5697	0,10 [-0,24; 0,44]
<b>Veränderung in der Funktionsskala kognitive Funktion bis Zyklus 6</b>							
105	79,8 (23,5)	4,79 (1,38)	49	75,2 (22,6)	3,54 (1,99)	1,25 [-3,55; 6,04] 0,6082	0,09 [-0,25; 0,43]

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

Fedratinib			BAT			Fedratinib vs. BAT	
N <sup>a</sup>	MW (SD) zu Baseline	LS-Mean (SE) der Veränderung <sup>b</sup>	N <sup>a</sup>	MW (SD) zu Baseline	LS-Mean (SE) der Veränderung <sup>b</sup>	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Hedges' g [95 %-KI] <sup>c</sup>
<b>Veränderung in der Funktionsskala soziale Funktion bis Zyklus 6</b>							
105	71,9 (30,3)	7,43 (1,87)	49	71,1 (30,6)	3,12 (2,68)	4,31 [-2,15; 10,78] 0,1892	0,23 [-0,11; 0,57]
<p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der HRQoL-evaluable-Population.</p> <p>a: Anzahl der Patient:innen, die in das Modell eingehen</p> <p>b: Mittels MMRM basierend auf der Veränderung gegenüber Baseline unter Berücksichtigung aller Erhebungen bis Zyklus 6 geschätzt. Als feste Effekte wurden der Behandlungsarm, der Baseline-Wert, die Visite sowie die Interaktion Behandlungsarm*Visite einbezogen. Die Visite wurde als kategorielle Variable betrachtet und als wiederholte Messung definiert. Um die Korrelation zwischen den wiederholten Messungen zu modellieren, wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet.</p> <p>c: Berechnet auf Basis der LS-MWD</p> <p>Abkürzungen: BAT: Best Available Therapy; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; HRQoL: Health-Related Quality of Life; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed Model for Repeated Measures); MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error).</p>							

In der Studie FREEDOM2 zeigen sich hinsichtlich der Veränderung in den Funktionsskalen und in der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 bis Zyklus 6 gegenüber Baseline keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die Angaben zu den Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 je Erhebungszeitpunkt finden sich in Anhang 4-G.

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

### Meta-Analysen

Nicht zutreffend.

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie FREEDOM2 sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 liegt keine abweichende Bewertung vor. Insgesamt ist somit von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

#### 4.3.1.3.1.6 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
FREEDOM2	<p>Die UE werden anhand des Anteils der Patient:innen mit mindestens einem der folgenden Ereignisse bis zum Ende von Zyklus 6 dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtraten der UE <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Jegliche UE</li> <li>○ SUE</li> <li>○ Schwere UE (UE mit NCI-CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>○ UE, die zum Therapieabbruch führten</li> </ul> </li> <li>• UE von speziellem Interesse<sup>a</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anämie mit NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4</li> <li>○ Herzinsuffizienz oder Kardiomyopathie</li> <li>○ Thrombozytopenie mit NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4</li> <li>○ Thiaminwerte unterhalb des Normbereichs mit oder ohne Anzeichen oder Symptome einer Wernicke-Enzephalopathie</li> </ul> </li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Enzephalopathie, einschließlich Wernicke-Enzephalopathie oder Verdachtsfälle von Wernicke-Enzephalopathie, in Verbindung mit Thiaminwerten unterhalb des Normbereichs</li> <li>○ Erhöhung von ALT, AST oder Bilirubin im Blut mit NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 oder Hepatotoxizität</li> <li>○ Neue Malignität</li> <li>○ Hyperamylasämie oder Hyperlipasämie mit NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 oder Pankreatitis</li> </ul> <p>In die Auswertungen gehen UE ein, die während der Behandlung mit dem Studienmedikament auftraten oder sich verschlechterten, wobei die Zeit ab Beginn der Behandlung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation betrachtet wurde. Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA Version 21.0 mit Einteilung der Schweregrade gemäß NCI-CTCAE Version 5.0.</p> <p>Für jeden Behandlungsarm wird die Anzahl der Patient:innen mit Ereignis und der Anteil dieser Patient:innen an der Gesamtpopulation dargestellt. Für den Vergleich der beiden Behandlungsarme zum Ende von Zyklus 6 wird das RR mit 95 %-KI und p-Wert dargestellt. Das RR wurde unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung mittels Mantel-Haenszel-Methode geschätzt. Das zugehörige 95 %-KI und der p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet. Die Analyse erfolgte auf Basis der Safety-Population.</p> <p>Ergänzend werden in Anhang 4-G deskriptive Auswertungen nach SOC und PT jeglicher UE, SUE, UE mit NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4, UE, die zum Therapieabbruch führten, sowie deskriptive Auswertungen nach Kategorien und PT jeglicher UE von speziellem Interesse, SUE von speziellem Interesse und UE von speziellem Interesse mit NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 dargestellt.</p>
	<p>a: Ebenfalls als UE von speziellem Interesse wurden Progression der Myelofibrose zu einer AML, Schwangerschaft und Überdosierung definiert. Diese Ereignisse traten bis zum Ende von Zyklus 6 bei keinem/keiner Patienten/Patientin auf.</p> <p>Abkürzungen: ALT: Alaninaminotransferase; AML: Akute myeloische Leukämie; AST: Aspartataminotransferase; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE: National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p>

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FREEDOM2	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Weder die Patient:innen noch die Prüfärzt:innen waren verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis aller randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben (Safety-Population). Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Verzerrungsaspekte vor. Da eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als hoch eingestuft.

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

### Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse) aus der Studie FREEDOM2

Fedratinib		BAT		Fedratinib vs. BAT	
N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Jegliche UE bis zum Ende von Zyklus 6</b>					
134	132 (98,51)	67	65 (97,01)	1,01 [0,97; 1,06]	0,5232
<b>SUE bis zum Ende von Zyklus 6</b>					
134	46 (34,33)	67	16 (23,88)	1,45 [0,90; 2,35]	0,1309
<b>Schwere UE (UE mit NCI-CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) bis zum Ende von Zyklus 6</b>					
134	89 (66,42)	67	29 (43,28)	1,53 [1,14; 2,05]	<b>0,0046</b>

Fedratinib		BAT		Fedratinib vs. BAT	
N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>UE, die zum Therapieabbruch führten bis zum Ende von Zyklus 6</b>					
134	13 (9,70)	67	4 (5,97)	1,58 [0,54; 4,62]	0,4005
Die Auswertung erfolgte auf Basis der Safety-Population. a: Mit der Mantel-Haenszel-Methode geschätztes RR, stratifiziert (nach IRT) nach Milzgröße gemäß Palpation, Thrombozytenzahl sowie refraktär oder rezidiert unter einer Ruxolitinib-Behandlung versus Unverträglichkeit gegenüber einer Ruxolitinib-Behandlung b: KI und p-Wert mittels Normalapproximation berechnet Abkürzungen: BAT: Best Available Therapy; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; NCI-CTCAE: National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.					

In der Studie FREEDOM2 trat im Fedratinib-Arm bei 98,51 % und im BAT-Arm bei 97,01 % der Patient:innen mindestens ein UE bis zum Ende von Zyklus 6 auf. SUE ereigneten sich im Fedratinib-Arm bei 34,33 % und im BAT-Arm bei 23,88 % der Patient:innen bis zum Ende von Zyklus 6. UE, die zum Therapieabbruch führten, traten bis zum Ende von Zyklus 6 im Fedratinib-Arm bei 9,70 % und im BAT-Arm bei 5,97 % der Patient:innen auf. Es liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Schwere UE (UE mit NCI-CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) traten bis zum Ende von Zyklus 6 im Fedratinib-Arm bei 66,42 % und im BAT-Arm bei 43,28 % der Patient:innen auf. Damit liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Fedratinib vor (RR [95%-KI]: 1,53 [1,14; 2,05];  $p = 0,0046$ ).

### Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse) aus der Studie FREEDOM2

Fedratinib		BAT		Fedratinib vs. BAT	
N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Anämie mit NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 bis zum Ende von Zyklus 6</b>					
134	39 (29,10)	67	13 (19,40)	1,50 [0,87; 2,61]	0,1470
<b>Herzinsuffizienz oder Kardiomyopathie bis zum Ende von Zyklus 6</b>					
134	28 (20,90)	67	8 (11,94)	1,80 [0,88; 3,70]	0,1078

Fedratinib		BAT		Fedratinib vs. BAT	
N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Thrombozytopenie mit NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 bis zum Ende von Zyklus 6</b>					
134	27 (20,15)	67	4 (5,97)	3,48 [1,30; 9,28]	<b>0,0128</b>
<b>Thiaminwerte unterhalb des Normbereichs mit oder ohne Anzeichen oder Symptome einer Wernicke-Enzephalopathie bis zum Ende von Zyklus 6</b>					
134	23 (17,16)	67	2 (2,99)	5,52 [1,35; 22,64]	<b>0,0177</b>
<b>Enzephalopathie, einschließlich Wernicke-Enzephalopathie oder Verdachtsfälle von Wernicke-Enzephalopathie, in Verbindung mit Thiaminwerten unterhalb des Normbereichs bis zum Ende von Zyklus 6</b>					
134	18 (13,43)	67	2 (2,99)	4,54 [1,07; 19,17]	<b>0,0396</b>
<b>Erhöhung von ALT, AST oder Bilirubin im Blut mit NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 oder Hepatotoxizität bis zum Ende von Zyklus 6</b>					
134	7 (5,22)	67	0	NA	NA
<b>Neue Malignität bis zum Ende von Zyklus 6</b>					
134	7 (5,22)	67	3 (4,48)	1,29 [0,31; 5,28]	0,7265
<b>Hyperamylasämie oder Hyperlipasämie mit NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 oder Pankreatitis bis zum Ende von Zyklus 6</b>					
134	4 (2,99)	67	0	NA	NA
Die Auswertung erfolgte auf Basis der Safety-Population. a: Mit der Mantel-Haenszel-Methode geschätztes RR, stratifiziert (nach IRT) nach Milzgröße gemäß Palpation, Thrombozytenzahl sowie refraktär oder rezidiert unter einer Ruxolitinib-Behandlung versus Unverträglichkeit gegenüber einer Ruxolitinib-Behandlung b: KI und p-Wert mittels Normalapproximation berechnet Abkürzungen: ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; BAT: Best Available Therapy; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; NCI-CTCAE: National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; RR: Relatives Risiko.					

In der Studie FREEDOM2 zeigt sich bei den folgenden UE von speziellem Interesse bis zum Ende von Zyklus 6 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Fedratinib: Thrombozytopenie mit NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 (RR [95 %-KI]: 3,48 [1,30; 9,28]; p = 0,0128), Thiaminwerte unterhalb des Normbereichs mit oder ohne Anzeichen oder Symptome einer Wernicke-Enzephalopathie (RR [95 %-KI]: 5,52 [1,35; 22,64]; p = 0,0177) und Enzephalopathie, einschließlich Wernicke-Enzephalopathie

oder Verdachtsfälle von Wernicke-Enzephalopathie, in Verbindung mit Thiaminwerten unterhalb des Normbereichs (RR [95 %-KI]: 4,54 [1,07; 19,17];  $p = 0,0396$ ). Bei allen anderen UE von speziellem Interesse liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

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

### **Meta-Analysen**

Nicht zutreffend.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Ergebnisse der Studie FREEDOM2 sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Für den Endpunkt UE liegt keine abweichende Bewertung vor. Insgesamt ist somit von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

#### **4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT**

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>18</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und

<sup>16</sup> unbesetzt

Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4-35 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<b>&lt;Endpunkt 2&gt;</b>						
...						
nicht zutreffend						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse Abkürzungen: n.d.: Nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-36 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

Tabelle 4-36: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	<b>p=0,003</b>	<b>p=0,041</b>	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	<b>p&lt;0,001</b>	k.A.	k.A.	k.A.
<b>&lt;Endpunkt 2&gt;</b>						
...						
nicht zutreffend						
Abkürzungen: k.A.: Keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Tabelle 4-37: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	verfügbare Quellen
FREEDOM2	Klinischer Studienbericht (BMS 2023b) Publikation (Harrison 2023; Harrison 2024; Vianelli 2021) Studienregister-/Studienergebnisdatenbankeinträge (ClinicalTrials.gov 2024; CTIS 2024; EU-CTR 2018)
Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).	

#### 4.3.2 Weitere Unterlagen

##### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

##### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-38: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-39: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	-
nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

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

Nicht zutreffend.

**4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

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

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

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

Tabelle 4-43: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
nicht zutreffend	-	-	-	-	-	-

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

#### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-46: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-47: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

#### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
nicht zutreffend	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

### 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

#### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Für die Nutzenbewertung von Fedratinib bei Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die bereits mit Ruxolitinib behandelt wurden, wird die Studie FREEDOM2 herangezogen: eine multizentrische, offene, kontrollierte, randomisierte, multinationale Phase-III-Studie, deren Methodik internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin entspricht. Die Studie FREEDOM2 entspricht der Evidenzstufe Ib (G-BA 2025).

Die Randomisierung in die Studie FREEDOM2 erfolgte stratifiziert im Verhältnis 2:1 mittels IRT, wodurch eine adäquate Gruppenzuteilung gewährleistet ist. Weder die Patient:innen noch die Prüfarzt:innen waren verblindet. Das offene Studiendesign führt jedoch nicht per se zu einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt. Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial der Studie FREEDOM2 wird daher als niedrig bewertet.

Für die Nutzenbewertung von Fedratinib werden patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen. Diese Endpunkte sind im Anwendungsgebiet Myelofibrose gebräuchlich. Die Endpunkte wurden mittels etablierter, objektiver, standardisierter Kriterien erhoben und ausgewertet und sind somit als valide einzustufen. Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte sind in Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich dargelegt. Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte Mortalität (eindeutig und frei von subjektiver Beeinflussung bewertbar) und Milzansprechen (verblindet durch ein Zentrallabor für medizinische Bildverarbeitung beurteilt) ist trotz des offenen Studiendesigns als niedrig einzustufen. Für die Endpunkte Symptomsprechen, Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30, Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS sowie UE kann eine

Beeinflussung der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden, sodass das Verzerrungspotential als hoch einzustufen ist.

Insgesamt ist die Aussagekraft der Studie FREEDOM2 trotz des offenen Studiendesigns unter Berücksichtigung der hohen Studienqualität (Evidenzstufe Ib) und der validen, patientenrelevanten Endpunkte als hoch einzuschätzen. Somit wird die Aussagesicherheit eines **Hinweises** beansprucht.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Die Myelofibrose ist eine seltene, heterogene sowie maligne hämatologische Erkrankung, die mit erheblicher Morbidität, Einschränkung der Lebensqualität und Mortalität verbunden ist (Griesshammer 2023). Die meisten Patient:innen befinden sich in einer palliativen Situation, in der nur wenige Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Gemäß den Therapieempfehlungen in den Leitlinien stellen Ruxolitinib und Fedratinib den Therapiestandard für MF-Patient:innen dar, die nicht für einen potenziell kurativen Therapieansatz (allogene Stammzelltransplantation) infrage kommen (Griesshammer 2023; NCCN 2024). Fedratinib ist

zugelassen für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind oder zuvor mit Ruxolitinib behandelt wurden (BMS 2024). Fedratinib kann somit insbesondere bei Patient:innen mit unzureichendem oder fehlendem Ansprechen (primäre Resistenz), Verlust des Ansprechens, Intoleranz oder Krankheitsprogress unter Ruxolitinib eingesetzt werden (DGHO 2021). Nach Verlust des Ansprechens auf Ruxolitinib kann eine erneute Behandlung mit Ruxolitinib (Re-Challenge) in Betracht gezogen werden. Seit der Zulassung im Jahr 2021 wird Fedratinib einer erneuten Behandlung mit Ruxolitinib regelhaft vorgezogen (mpn-netzwerk e. V. 2024). Fedratinib kann, im Gegensatz zu Ruxolitinib, auch bei Patient:innen mit niedriger Thrombozytenzahl mit der vollen Dosis gemäß Fachinformation eingesetzt werden (BMS 2024; Novartis Pharma GmbH 2024). Seit Januar 2024 steht den Patient:innen in Deutschland zudem der JAK1/2- und Activin A-Rezeptor Typ 1 (ACVR1)-Inhibitor Momelotinib zur Verfügung. Auch Momelotinib ist zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patient:innen die an PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF erkrankt sind, und die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden, indiziert. Im Gegensatz zur Zulassung von Fedratinib ist die Zulassung von Momelotinib aber auf die Behandlung von Patient:innen mit moderater bis schwerer Anämie eingeschränkt (GSK 2024). In den Leitlinien wird Momelotinib als weiterer Therapieansatz erwähnt, der jedoch noch keinen Behandlungsstandard darstellt (Griesshammer 2023; NCCN 2024).

Ziel dieses Dossiers ist die Darstellung des Zusatznutzens von Fedratinib zur Behandlung von Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die bereits mit Ruxolitinib behandelt wurden. Der Zusatznutzen von Fedratinib wird anhand von patientenrelevanten Endpunkten in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit dargestellt. Dafür wird die Studie FREEDOM2 herangezogen.

Die Studie FREEDOM2 ist aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Intervention mit Fedratinib erfolgte gemäß Fachinformation und entspricht somit der Anwendung von Fedratinib in Deutschland (BMS 2024). Alle dargestellten Endpunkte sind vor dem Hintergrund des deutschen Versorgungskontextes relevant. Insgesamt ist somit von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Im Folgenden werden die in diesem Dossier dargestellten Ergebnisse der Studie FREEDOM2 zum Ende von Zyklus 6 beschrieben. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-49 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-49: Ergebniszusammenfassung der Studie FREEDOM2 (Auswertung zum Ende von Zyklus 6)

Endpunkt	Fedratinib vs. BAT		
	Effektschätzer [95 %-KI]		p-Wert
<b>Mortalität: Todesfälle</b>			
Todesfälle	RR = 2,24 [0,66; 7,53]	↔	0,1939
<b>Morbidität</b>			
<b>Milz- und Symptomansprechen</b>			
Milzansprechen	RR = 5,86 [2,21; 15,52]	↑	0,0004
Symptomansprechen	RR = 1,96 [1,08; 3,53]	↑	0,0259
<b>Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30</b>			
Veränderung in der Symptomskala Erschöpfung	LS-MWD = -6,35 [-13,51; 0,81]	↔	0,0819
Veränderung in der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen	LS-MWD = 2,26 [-1,87; 6,39]	↔	0,2804
Veränderung in der Symptomskala Schmerzen	LS-MWD = -5,04 [-10,92; 0,85]	↔	0,0929
Veränderung in der Symptomskala Dyspnoe	LS-MWD = -0,93 [-8,27; 6,41]	↔	0,8025
Veränderung in der Symptomskala Schlaflosigkeit	LS-MWD = -6,88 [-13,88; 0,13]	↔	0,0542
Veränderung in der Symptomskala Appetitverlust	LS-MWD = -0,70 [-6,85; 5,45]	↔	0,8225
Veränderung in der Symptomskala Obstipation	LS-MWD = 1,03 [-5,83; 7,89]	↔	0,7668
Veränderung in der Symptomskala Diarrhoe	LS-MWD = 5,76 [1,10; 10,41] Hedges' g = 0,42 [0,07; 0,76]	↔ <sup>a</sup>	0,0159
<b>Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS</b>			
Veränderung im Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS	LS-MWD = 3,71 [-0,92; 8,34]	↔	0,1151
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30</b>			
Veränderung in der Skala zum globalen Gesundheitsstatus	LS-MWD = 3,65 [-1,97; 9,27]	↔	0,2016
Veränderung in der Funktionsskala körperliche Funktion	LS-MWD = 2,78 [-2,91; 8,47]	↔	0,3351
Veränderung in der Funktionsskala Rollenfunktion	LS-MWD = 3,07 [-4,79; 10,92]	↔	0,4413

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

Endpunkt	Fedratinib vs. BAT		
	Effektschätzer [95 %-KI]		p-Wert
Veränderung in der Funktionsskala emotionale Funktion	LS-MWD = 1,60 [-3,95; 7,15]	↔	0,5697
Veränderung in der Funktionsskala kognitive Funktion	LS-MWD = 1,25 [-3,55; 6,04]	↔	0,6082
Veränderung in der Funktionsskala soziale Funktion	LS-MWD = 4,31 [-2,15; 10,78]	↔	0,1892
<b>Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse</b>			
<b>Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse</b>			
Jegliche UE	RR = 1,01 [0,97; 1,06]	↔	0,5232
SUE	RR = 1,45 [0,90; 2,35]	↔	0,1309
Schwere UE (UE mit NCI-CTCAE-Grad ≥ 3)	RR = 1,53 [1,14; 2,05]	↓	0,0046
UE, die zum Therapieabbruch führten	RR = 1,58 [0,54; 4,62]	↔	0,4005
<b>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</b>			
Anämie mit NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4	RR = 1,50 [0,87; 2,61]	↔	0,1470
Herzinsuffizienz oder Kardiomyopathie	RR = 1,80 [0,88; 3,70]	↔	0,1078
Thrombozytopenie mit NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4	RR = 3,48 [1,30; 9,28]	↓	0,0128
Thiaminwerte unterhalb des Normbereichs mit oder ohne Anzeichen oder Symptome einer Wernicke-Enzephalopathie	RR = 5,52 [1,35; 22,64]	↓	0,0177
Enzephalopathie, einschließlich Wernicke-Enzephalopathie oder Verdachtsfälle von Wernicke-Enzephalopathie, in Verbindung mit Thiaminwerten unterhalb des Normbereichs	RR = 4,54 [1,07; 19,17]	↔ <sup>b</sup>	0,0396
Neue Malignität	RR = 1,29 [0,31; 5,28]	↔	0,7265
<p>↑: Statistisch signifikanter (und klinisch relevanter) Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Fedratinib; ↔: Kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; ↓: Statistisch signifikanter (und klinisch relevanter) Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Fedratinib</p> <p>a: Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist zwar statistisch signifikant, jedoch klinisch nicht relevant.</p> <p>b: Gemäß Konfidenzintervall liegt kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.</p> <p>Abkürzungen: BAT: Best Available Therapy; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MWD: Mittelwertdifferenz; NCI-CTCAE: National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale.</p>			

**Mortalität: Todesfälle**

Hinsichtlich des Anteils der Todesfälle bis zum Ende von Zyklus 6 zeigt sich in der Studie FREEDOM2 kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

**Morbidität*****Milz- und Symptomansprechen***

In der Studie FREEDOM2 erreichten im Fedratinib-Arm 35,82 % und im BAT-Arm 5,97 % der Patient:innen ein Milzansprechen (Reduktion des Milzvolumens um  $\geq 35$  % gegenüber Baseline) zum Ende von Zyklus 6. Damit liegt ein erheblicher, statistisch signifikanter Vorteil für Fedratinib gegenüber BAT vor (RR [95 %-KI]: 5,86 [2,21; 15,52];  $p = 0,0004$ ).

Ein Symptomansprechen (Verbesserung im TSS des MFSAF v4.0 um  $\geq 50$  % gegenüber Baseline) erreichten zum Ende von Zyklus 6 im Fedratinib-Arm 34,13 % und im BAT-Arm 16,92 % der Patient:innen. Damit liegt ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil für Fedratinib gegenüber BAT vor (RR [95 %-KI]: 1,96 [1,08; 3,53];  $p = 0,0259$ ). Die ergänzende Analyse der Veränderung im TSS des MFSAF v4.0 bis zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline bestätigt den Vorteil von Fedratinib gegenüber BAT hinsichtlich des Symptomansprechens.

Zusammengenommen zeigen die Ergebnisse der Studie FREEDOM2 im Endpunkt Milz- und Symptomansprechen einen bedeutsamen Vorteil für Fedratinib gegenüber BAT, dessen Ausmaß beträchtlich ist. Durch die Behandlung mit Fedratinib kann die krankheitsbedingte Splenomegalie bedeutend reduziert werden. Zudem kann mit Fedratinib eine für die Patient:innen spürbare Linderung der für die Erkrankung typischen und belastenden Symptome erreicht werden. Fedratinib ermöglicht folglich eine Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den/die Patienten/Patientin spürbaren Abnahme der krankheitsbedingten Symptomlast.

***Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30***

Hinsichtlich der Veränderung in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 bis Zyklus 6 gegenüber Baseline zeigen sich in der Studie FREEDOM2 keine (klinisch relevanten) Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der Mehrzahl der Symptomskalen (insbesondere in den Skalen Erschöpfung, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Appetitverlust) konnte unter der Behandlung mit Fedratinib im Mittel eine positive Veränderung erreicht werden. Dies deutet darauf hin, dass Fedratinib Patient:innen eine Linderung von belastenden Symptomen der Myelofibrose ermöglichen kann.

***Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS***

In der Studie FREEDOM2 zeigt sich hinsichtlich der Veränderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis Zyklus 6 gegenüber Baseline kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30**

Hinsichtlich der Veränderung in den Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 bis Zyklus 6 gegenüber Baseline zeigen sich in der Studie FREEDOM2 keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In fast allen Skalen konnte unter der Behandlung mit Fedratinib im Mittel eine positive Veränderung erreicht werden. Dies deutet darauf hin, dass Fedratinib Patient:innen eine Verbesserung bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermöglichen kann.

### **Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse**

#### ***Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse***

In der Studie FREEDOM2 zeigen sich zum Ende von Zyklus 6 keine Unterschiede zwischen Fedratinib und BAT bei jeglichen UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten. Hinsichtlich schwerer UE (UE mit NCI-CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) liegt zum Ende von Zyklus 6 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Fedratinib vor (RR [95 %-KI]: 1,53 [1,14; 2,05];  $p = 0,0046$ ).

#### ***Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse***

Bei Betrachtung der UE von speziellem Interesse bis zum Ende von Zyklus 6 zeigen sich bei der Mehrzahl der Ereignisse keine Unterschiede zwischen Fedratinib und BAT. Bezüglich Thrombozytopenien mit NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 (RR [95 %-KI]: 3,48 [1,30; 9,28];  $p = 0,0128$ ) und Thiaminwerten unterhalb des Normbereichs mit oder ohne Anzeichen oder Symptome einer Wernicke-Enzephalopathie (RR [95 %-KI]: 5,52 [1,35; 22,64];  $p = 0,0177$ ) liegen zum Ende von Zyklus 6 statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen zuungunsten von Fedratinib vor.

Thrombozytopenien sind im Allgemeinen reversibel und in der Regel durch Maßnahmen wie Thrombozytentransfusionen, Dosisunterbrechungen und/oder Dosisreduktionen handhabbar (BMS 2024). Die Wernicke-Enzephalopathie ist eine neurologische Erkrankung, die auf einen Mangel an Thiamin (Vitamin B1) zurückzuführen ist (Harrison 2017b). Um das Risiko einer Wernicke-Enzephalopathie zu minimieren, wird in der Fachinformation von Fedratinib eine Überwachung des Thiaminspiegels und ggf. eine Thiaminsupplementierung empfohlen (BMS 2024). Im Rahmen der Studie FREEDOM2 wurden Risikominderungsstrategien für Enzephalopathien eingeführt und untersucht, die eine routinemäßige Thiaminüberwachung und -ergänzung zur Minimierung des Risikos für Wernicke-Enzephalopathie umfassen. Darüber hinaus erfolgte eine proaktive Behandlung von Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, um einem Thiaminmangel vorzubeugen. Insgesamt wurden in der Studie FREEDOM2 bis zum Ende von Zyklus 6 bei 16,4 % der mit Fedratinib behandelten Patient:innen Thiaminwerte unterhalb des Normbereichs berichtet. Bei nur zwei Patient:innen waren diese Ereignisse schwerwiegend. Eine Wernicke-Enzephalopathie wurde bei einem/einer mit Fedratinib behandelten Patienten/Patientin in der Studie FREEDOM2 klinisch bestätigt. Die Symptome verschwanden innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Thiaminsupplementierung und der Thiaminwert war bei der nächsten Überwachung normal.

Bei den betrachteten UE von speziellem Interesse handelt es sich vorrangig um Ereignisse, die bekanntermaßen im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Fedratinib stehen können. Im Vergleich zu einer Behandlung mit BAT treten diese Ereignisse unter Fedratinib daher erwartungsgemäß häufiger auf. Insgesamt stehen die in der Studie FREEDOM2 beobachteten Effekte im Einklang mit dem bekannten und handhabbaren Sicherheitsprofil von Fedratinib.

### **Schlussfolgerungen zum medizinischen und therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Für Fedratinib als Orphan Drug gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V und der VerFO des G-BA durch die Zulassung als belegt (G-BA 2025).

Die Studie FREEDOM2 ist eine RCT, die gemäß § 5 Absatz 6 des 5. Kapitels der VerFO der Evidenzstufe Ib entspricht (G-BA 2025). Die Aussagekraft der Nachweise ist als hoch einzuschätzen, sodass die Aussagesicherheit eines Hinweises beansprucht wird.

In der Studie FREEDOM2 konnte im zentralen Morbiditätsendpunkt Milz- und Symptomansprechen ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Fedratinib im Vergleich zu einer Behandlung mit BAT gezeigt werden. Somit ermöglicht Fedratinib bei der Behandlung von zuvor mit Ruxolitinib behandelten MF-Patient:innen eine Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens, verbunden mit einer für den/die Patienten/Patientin spürbaren Abnahme der krankheitsbedingten Symptomlast. In der vorliegenden Therapiesituation – nach einer Behandlung mit Ruxolitinib mit unzureichendem oder fehlendem Ansprechen, Verlust des Ansprechens oder Intoleranz – stehen den Patient:innen nur wenige Therapieoptionen zur Verfügung. Durch die Behandlung mit Fedratinib kann bei diesen Patient:innen ein gegenüber BAT deutlicher, klinisch relevanter Therapieeffekt in Bezug auf das Milz- und Symptomansprechen im Sinne einer Abschwächung schwerwiegender Symptome und einer für die Patient:innen spürbaren Linderung der Erkrankung erzielt werden. Der in der Studie FREEDOM2 durch die Behandlung mit Fedratinib erreichte Therapieeffekt ist insbesondere vor dem Hintergrund, dass ein Großteil der Patient:innen im BAT-Arm mit Ruxolitinib (77,6 %) und damit mit einem aktiven Wirkstoff behandelt wurde, als eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens einzuordnen. Die gezeigten Vorteile sind in der vorliegenden Therapiesituation zudem insbesondere deshalb von großer Bedeutung, da eine erneute Behandlung mit Ruxolitinib (Re-Challenge) die einzige in den Leitlinien empfohlene Therapiealternative zu Fedratinib darstellt.

Die in der Studie FREEDOM2 beobachteten Effekte hinsichtlich UE stehen im Einklang mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Fedratinib. Die beobachteten UE waren mit den in der Fachinformation und im RMP aufgeführten Hinweisen und Maßnahmen handhabbar (BMS 2023a, 2024). Zudem zeigten sich keine negativen Auswirkungen der Behandlung mit Fedratinib auf den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Die Ergebnisse der Studie FREEDOM2 belegen den medizinischen Zusatznutzen von Fedratinib zur Behandlung von MF-Patient:innen, die zuvor mit Ruxolitinib behandelt wurden. Durch die Behandlung mit Fedratinib kann ein in Bezug auf das Milz- und Symptomansprechen bedeutender, großer und statistisch signifikanter Vorteil gegenüber BAT erzielt werden. Dabei

ist das Sicherheitsprofil von Fedratinib gut charakterisiert und die unter der Behandlung mit Fedratinib bekanntermaßen zu erwartenden UE sind durch gezielte Maßnahmen handhabbar.

In der Gesamtschau ergibt sich für Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die bereits mit Ruxolitinib behandelt wurden, ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Fedratinib gegenüber BAT.

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-50: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die mit Ruxolitinib behandelt wurden.	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Abkürzungen: PMF: Primäre Myelofibrose; Post-ET-MF: Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose; Post-PV-MF: Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose.	

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend.

#### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>19</sup>, Molenberghs 2010<sup>20</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>21</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>22</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention

<sup>19</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>20</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>21</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>22</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Aaronson N. K., Ahmedzai S., Bergman B. et al. 1993. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology.* J Natl Cancer Inst 85 (5), S. 365–376.
2. Arber D. A., Orazi A., Hasserjian R. et al. 2016. *The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia.* Blood 127 (20), S. 2391–2405.
3. Barosi G., Mesa R. A., Thiele J. et al. 2008. *Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the international working group for myelofibrosis research and treatment.* Leukemia 22 (2), S. 437–438.
4. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2023a. *Fedratinib: Risk Management Plan.* Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/inrebic>, abgerufen am: 15.01.2025.
5. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2023b. *Primary Clinical Study Report for Study FEDR-MF-002 - A Phase 3, Multicenter, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fedratinib Compared to Best Available Therapy in Subjects With DIPSS-Intermediate or High\_Risk Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis and Previously Treated with Ruxolitinib. CSR from Aug 28 2023.*

6. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2024. *Inrebic® 100 mg Hartkapseln. Mai 2024 (Stand der Fachinformation)*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 15.01.2025.
7. Bundesministerium der Justiz (BMJ) 2023. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV)*. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>, abgerufen am: 15.01.2025.
8. Clinical Trials Information System (CTIS) 2024. *A study comparing current standard therapies with fedratinib for the treatment of myelofibrosis (either diagnosed alone or after polycythemia vera or essential thrombocytopenia) in subjects who have previously received ruxolitinib: EUCT-2024-511972-33-00*. Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511972-33-00>, abgerufen am: 05.12.2024.
9. ClinicalTrials.gov 2024. *An Efficacy and Safety Study of Fedratinib Compared to Best Available Therapy in Subjects With DIPSS-intermediate or High-risk Primary Myelofibrosis, Post-polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis and Previously Treated With Ruxolitinib (FREEDOM2): NCT03952039 / FEDR-MF-002 / U1111-1223-2962 / 2018-003411-21*. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03952039>, abgerufen am: 03.12.2024.
10. Cocks K., King M. T., Velikova G. et al. 2011. *Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*. *Journal of Clinical Oncology* 29 (1), S. 89–96.
11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2021. *Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen gemäß § 35a SGB V: Fedratinib*. Verfügbar unter: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/fedratinib/fedratinib-dgho-stellungnahme-20210706.pdf>, abgerufen am: 12.12.2024.
12. Dueck A. C., Gwaltney C., Chen W.-H. et al. 2017. *Quantitative Testing of the Myelofibrosis Symptom Assessment Form Version 4.0, a Harmonized Patient Reported Outcome Measure for Collecting Key Secondary Endpoint Data in Myelofibrosis Clinical Trials: 904. Outcomes Research—Malignant Conditions: Poster I*. *Blood* 130 (Supplement 1), S. 1–3.
13. EU Clinical Trials Register (EU-CTR) 2018. *A Phase 3, multicenter, open-label, randomized study to evaluate the efficacy and safety of fedratinib compared to best available therapy in subjects with DIPSS - intermediate or high-risk primary (...): 2018-003411-21 / FEDR-MF-002*. Verfügbar unter:

- [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-003411-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003411-21), abgerufen am: 03.12.2024.
14. European Medicines Agency (EMA) 2021a. *European Public Assessment Report Inrebic*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inrebic-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inrebic-epar-public-assessment-report_en.pdf), abgerufen am: 15.01.2025.
  15. European Medicines Agency (EMA) 2021b. *Orphan Maintenance Assessment Report Inrebic (fedratinib)*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/orphan-maintenance-report/inrebic\\_-\\_orphan\\_maintenance\\_ar\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/orphan-maintenance-report/inrebic_-_orphan_maintenance_ar_en.pdf), abgerufen am: 15.01.2025.
  16. EuroQol Group 1990. *EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life*. Health Policy 16 (3), S. 199–208.
  17. Fayers P. M., Aaronson N. K., Bjordal K. et al. 2001. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition)*. Verfügbar unter: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>, abgerufen am: 15.01.2025.
  18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014a. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ruxolitinib. Beschluss vom 6. November 2014*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2090/2014-11-06\\_AM-RL-XII\\_Ruxolitinib\\_2014-05-15-D-108\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2090/2014-11-06_AM-RL-XII_Ruxolitinib_2014-05-15-D-108_BAnz.pdf), abgerufen am: 15.01.2025.
  19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V - Ruxolitinib. Beschluss vom 6. November 2014*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2996/2014-11-06\\_AM-RL-XII\\_Ruxolitinib\\_2014-05-15-D-108\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2996/2014-11-06_AM-RL-XII_Ruxolitinib_2014-05-15-D-108_TrG.pdf), abgerufen am: 15.01.2025.
  20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018a. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Telotristatethyl (Karzinoid-Syndrom-bedingte Diarrhö)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3276/2018-04-05\\_AMRL-XII\\_Telotristatethyl\\_D-318\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3276/2018-04-05_AMRL-XII_Telotristatethyl_D-318_BAnz.pdf), abgerufen am: 15.01.2025.
  21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Telotristatethyl*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4915/2018-04-05\\_AM-RLXII\\_Telotristatethyl\\_D-318\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4915/2018-04-05_AM-RLXII_Telotristatethyl_D-318_TrG.pdf), abgerufen am: 15.01.2025.

22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019a. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Fedratinib: Beratungsanforderung 2019-B-148; 28.08.2019 2019-B-149*. Data on file.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019b. *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: Blinatumomab (AWG C)*. Verfügbar unter: [https://www.gba.de/downloads/92-975-2967/2019-02-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_BlinatumomabD-429.pdf](https://www.gba.de/downloads/92-975-2967/2019-02-15_Nutzenbewertung-G-BA_BlinatumomabD-429.pdf), abgerufen am: 25.01.2025.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021a. *Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards. Dokumentvorlage, Version vom 03.08.2021*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2021-08-03\\_An12\\_1\\_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2021-08-03_An12_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf), abgerufen am: 15.01.2025.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021b. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Wirkstoff: Fedratinib*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4518/2021-03-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Fedratinib\\_D-650.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4518/2021-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Fedratinib_D-650.pdf), abgerufen am: 15.01.2025.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021c. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20\\_AM-RL-XII\\_Dapagliflozin\\_D-613\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf), abgerufen am: 25.01.2025.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Empagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8161/2022-01-06\\_AM-RL-XII\\_Empagliflozin\\_D-704\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8161/2022-01-06_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-704_TrG.pdf), abgerufen am: 25.01.2025.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024a. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Wirkstoff: Momelotinib*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7498/2024-02-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Momelotinib\\_D-1040.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7498/2024-02-15_Nutzenbewertung-G-BA_Momelotinib_D-1040.pdf), abgerufen am: 15.01.2025.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Momelotinib (Myelofibrose)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10738/2024-08-15\\_AM-RL-XII\\_Momelotinib\\_D-1040\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10738/2024-08-15_AM-RL-XII_Momelotinib_D-1040_TrG.pdf), abgerufen am: 15.01.2025.

30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. September 2024, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 02.01.2025 B1, in Kraft getreten am 03. Januar 2025.* Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3689/VerfO\\_2024-09-19\\_iK\\_2025-01-03.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3689/VerfO_2024-09-19_iK_2025-01-03.pdf), abgerufen am: 21.01.2025.
31. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) 2024. *Omjjara Filmtabletten. Januar 2024 (Stand der Fachinformation).* Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 13.01.2025.
32. Griesshammer M., Baerlocher G. M., Döhner K. et al. 2023. *Leitlinie ICD-10 D47.1 Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen: Primäre Myelofibrose (PMF).* Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/primaere-myelofibrose-pmf/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 13.01.2025.
33. Grinfeld J., Nangalia J., Baxter E. J. et al. 2018. *Classification and Personalized Prognosis in Myeloproliferative Neoplasms.* The New England Journal of Medicine 379 (15), S. 1416–1430.
34. Gwaltney C., Paty J., Kwitkowski V. E. et al. 2017. *Development of a harmonized patient-reported outcome questionnaire to assess myelofibrosis symptoms in clinical trials.* Leuk Res 59 (n.a.), S. 26–31.
35. Harrison C., Kiladjian J. J., Al-Ali H. K. et al. 2012. *JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis.* The New England Journal of Medicine 366 (9), S. 787–798.
36. Harrison C. N., Koschmieder S., Foltz L. et al. 2017a. *The impact of myeloproliferative neoplasms (MPNs) on patient quality of life and productivity: results from the international MPN Landmark survey.* Annals of Hematology 96 (10), S. 1653–1665.
37. Harrison C. N., Mesa R., Talpaz M. et al. 2023. *Efficacy and Safety of Fedratinib in Patients with Myelofibrosis Previously Treated with Ruxolitinib: Results from the Phase 3 Randomized FREEDOM2 Study.* Blood 142 (Supplement 1), S. 3204.
38. Harrison C. N., Mesa R., Talpaz M. et al. 2024. *Efficacy and safety of fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (FREEDOM2): results from a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial.* The Lancet Haematology 11 (10), S. e729-e740.
39. Harrison C. N., Mesa R. A., Jamieson C. et al. 2017b. *Case Series of Potential Wernicke's Encephalopathy in Patients Treated with Fedratinib.* Blood 130 (Supplement 1), S. 4197.
40. Harrison C. N., Mesa R. A., Kiladjian J. J. et al. 2013. *Health-related quality of life and symptoms in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib versus best available therapy.* British Journal of Haematology 162 (2), S. 229–239.

41. Harrison C. N., Schaap N., Vannucchi A. M. et al. 2017c. *Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study*. The Lancet: Haematology 4 (7), S. e317-e324.
42. Harrison C. N., Schaap N., Vannucchi A. M. et al. 2020. *Fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: An updated analysis of the JAKARTA2 study using stringent criteria for ruxolitinib failure*. American Journal of Hematology 95 (6), S. 594–603.
43. Harrison C. N., Vannucchi A. M., Platzbecker U. et al. 2018. *Momelotinib versus best available therapy in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (SIMPLIFY 2): a randomised, open-label, phase 3 trial*. The Lancet Haematology 5 (2), S. e73-e81.
44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023. *Allgemeine Methoden: Version 7.0*. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf), abgerufen am: 15.01.2024.
45. Mascarenhas J., Hoffman R., Talpaz M. et al. 2018. *Pacritinib vs Best Available Therapy, Including Ruxolitinib, in Patients With Myelofibrosis: a Randomized Clinical Trial*. JAMA Oncology 4 (5), S. 652–659.
46. Mesa R., Miller C. B., Thyne M. et al. 2016. *Myeloproliferative neoplasms (MPNs) have a significant impact on patients' overall health and productivity: the MPN Landmark survey*. BMC Cancer 16 (n. a.), S. 167.
47. Mesa R. A., Nagorney D. S., Schwager S. et al. 2006. *Palliative goals, patient selection, and perioperative platelet management: outcomes and lessons from 3 decades of splenectomy for myelofibrosis with myeloid metaplasia at the Mayo Clinic*. Cancer 107 (2), S. 361–370.
48. Mesa R. A., Niblack J., Wadleigh M. et al. 2007. *The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs): an international Internet-based survey of 1179 MPD patients*. Cancer 109 (1), S. 68–76.
49. mpn-netzwerk e. V. 2024. *MPN-Lexikon: Fedratinib*. Verfügbar unter: <https://www.mpn-netzwerk.de/mpnlexikon/fedratinib/>, abgerufen am: 12.12.2024.
50. Mughal T. I., Vaddi K., Sarlis N. J. et al. 2014. *Myelofibrosis-associated complications: pathogenesis, clinical manifestations, and effects on outcomes*. International Journal of General Medicine 7 (n. a.), S. 89–101.
51. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2024. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Myeloproliferative Neoplasms, Version 2.2024*. Verfügbar unter: [https://www.nccn.org/guidelines/category\\_1](https://www.nccn.org/guidelines/category_1), abgerufen am: 13.01.2025.

52. Novartis Pharma GmbH 2024. *Jakavi® Tabletten: März 2024 (Stand der Fachinformation)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/pdf/014060>, abgerufen am: 15.01.2025.
53. Osoba D., Rodrigues G., Myles J. et al. 1998. *Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores*. *Journal of Clinical Oncology* 16 (1), S. 139–144.
54. Pardanani A., Harrison C., Cortes J. E. et al. 2015. *Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial*. *JAMA Oncology* 1 (5), S. 643–651.
55. Passamonti F., Cervantes F., Vannucchi A. M. et al. 2010. *A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment)*. *Blood* 115 (9), S. 1703–1708.
56. Petruk C. und Mathias J. 2020. *The Myeloproliferative Neoplasm Landscape: A Patient's Eye View*. *Advances in Therapy* 37 (5), S. 2050–2070.
57. Schulz K. F., Altman D. G., Moher D. et al. 2010. *CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials*. *BMJ* 340 (n.a.), S. c332.
58. Verstovsek S., Kantarjian H. M., Estrov Z. et al. 2012. *Long-term outcomes of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib: survival advantage in comparison to matched historical controls*. *Blood* 120 (6), S. 1202–1209.
59. Vianelli N., Benevolo G., Vannucchi A. et al. 2021. *A Randomized, Phase 3 Trial of Fedratinib Versus Best Available Therapy in Patients with Intermediate-2 or High-Risk Myelofibrosis Previously Treated with Ruxolitinib (FREEDOM2)*. *Blood* 138 (Supplement 1), S. 3643.
60. Wong S. S. L., Wilczynski N. L. und Haynes R. B. 2006. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE*. *J Med Libr Assoc* 94 (4), S. 451–455.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>23</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>23</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	https://ovidsp.dc1.ovid.com/ovid-new-b/ovidweb.cgi	
Datum der Suche	Zuletzt am 03.12.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach <u>Wong 2006 (Wong 2006)</u> – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	fedratinib*.mp.	271
#2	(SAR302503 OR SAR-302503 OR "SAR 302503").mp.	24
#3	(TG101348 OR TG-101348 OR "TG 101348").mp.	65
#4	(L01XE57 OR 936091-26-8 OR 6L1XP550I6).mp.	1
#5	inrebic*.mp.	5
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	309
#7	exp Primary Myelofibrosis/	7.368
#8	(myelofibrosis OR myelofibroses OR osteomyelofibrosis OR osteomyelofibroses OR "myeloid metaplasia" OR "myeloid metaplasias" OR "bone marrow fibrosis" OR "bone marrow fibroses" OR myelosclerosis OR myeloscleroses OR "primary mf" OR "post-et mf" OR post-et-mf OR pet-mf OR "pet mf" OR petmf OR "post-ev mf" OR post-pv-mf OR ppv-mf OR "ppv mf" OR ppvmf).mp.	11.066
#9	(agnogenic AND metaplasia*).mp.	373
#10	(agnogenic AND fibros*).mp.	78
#11	((nonleukem* OR nonleukaem* OR aleukem* OR aleukaem* OR agnogen*) AND (myelosis OR myeloses)).mp.	46
#12	("myeloproliferative disorder" OR "myeloproliferative disorders" OR "myeloproliferative disease" OR "myeloproliferative diseases" OR "myeloproliferative cancer" OR "myeloproliferative cancers" OR "myeloproliferative neoplasm" OR "myeloproliferative neoplasms" OR "myeloproliferative carcinoma" OR "myeloproliferative carcinomas" OR "myeloproliferative malignancy" OR "myeloproliferative malignancies" OR "myeloproliferative malignant" OR "myeloproliferative tumor" OR "myeloproliferative tumors" OR "myeloproliferative tumour" OR "myeloproliferative tumours").mp.	15.734
#13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	22.883
#14	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	1.177.986
#15	#6 AND #13 AND #14	<b>19</b>

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

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	https://ovidsp.dc1.ovid.com/ovid-new-b/ovidweb.cgi	
<b>Datum der Suche</b>	Zuletzt am 03.12.2024	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach <u>Wong 2006 (Wong 2006)</u> – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	fedratinib*.mp.	1.148
#2	(SAR302503 OR SAR-302503 OR 'SAR 302503').mp.	196
#3	(TG101348 OR TG-101348 OR 'TG 101348').mp.	344
#4	(L01XE57 OR 936091-26-8 OR 6L1XP550I6).mp.	0
#5	inrebic*.mp.	39
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	1348
#7	exp myelofibrosis/	14.071
#8	(myelofibros* OR osteomyelofibros* OR ((myeloid* OR agnogen*) adj2 metaplas*) OR (('bone marrow' OR agnogen*) adj2 fibros*) OR myelosclero* OR 'primary mf' OR 'post-et mf' OR post-et-mf OR pet-mf OR 'pet mf' OR petmf OR 'post-ev mf' OR post-pv-mf OR ppv-mf OR 'ppv mf' OR ppvmf).mp.	21.173
#9	exp myeloid metaplasia/	6.489
#10	((nonleukem* OR nonleukaem* OR aleukem* OR aleukaem* OR agnogen*) adj2 myelos*).mp.	6
#11	(myeloproliferative adj2 (disorder* OR disease* OR cancer* OR neoplasm* OR carcinoma* OR malignan* OR tumor* OR tumour*)).mp.	30.270
#12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	42.664
#13	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2.436.306
#14	#6 AND #12 AND #13	<b>200</b>

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	https://ovidsp.dc1.ovid.com/ovid-new-b/ovidweb.cgi	
<b>Datum der Suche</b>	Zuletzt am 03.12.2024	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	fedratinib.mp.	70
#2	(SAR302503 OR SAR-302503 OR "SAR 302503").mp.	19
#3	(TG101348 OR TG-101348 OR "TG 101348").mp.	4

#4	(L01XE57 OR "936091-26-8" OR 6L1XP550I6).mp.	0
#5	inrebic.mp.	1
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	83
#7	exp Primary Myelofibrosis/	186
#8	(myelofibros* OR osteomyelofibros* OR ((myeloid* OR agnogen*) adj2 metaplas*) OR (("bone marrow" OR agnogen*) adj2 fibros*) OR myeloscleros* OR "primary mf" OR "post-et mf" OR post-et-mf OR pet-mf OR "pet mf" OR petmf OR "post-ev mf" OR post-pv-mf OR ppv-mf OR "ppv mf" OR ppvmf OR ((nonleukem* OR nonleukaem* OR aleukem* OR aleukaem* OR agnogen*) adj2 myelos*)).mp.	795
#9	(myeloproliferative adj2 (disorder* OR disease* OR cancer* OR neoplasm* OR carcinoma* OR malignan* OR tumor* OR tumour*)).mp.	616
#10	#7 OR #8 OR #9	1209
#11	#6 AND #10	<b>78</b>

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov	
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>	
<b>Datum der Suche</b>	03.12.2024	
<b>Suchstrategie</b>		
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe [Basic search]</b>	<b>Treffer</b>
#1	(fedratinib OR SAR302503 OR SAR-302503 OR "SAR 302503" OR TG101348 OR TG-101348 OR "TG 101348" OR L01XE57 OR 936091-26-8 OR 6L1XP550I6 OR inrebic) [OTHER TERMS]	36

<b>Studienregister</b>	EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)	
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>	
<b>Datum der Suche</b>	03.12.2024	
<b>Suchstrategie</b>		
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe [Basic search]</b>	<b>Treffer</b>
#1	fedratinib OR SAR302503 OR SAR-302503 OR "SAR 302503" OR TG101348 OR TG-101348 OR "TG 101348" OR L01XE57 OR 936091-26-8 OR 6L1XP550I6 OR inrebic	10

<b>Studienregister</b>	Clinical Trials in the European Union - EMA (euclinicaltrials.eu) (CTIS)	
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en</a>	
<b>Datum der Suche</b>	03.12.2024	
<b>Suchstrategie</b>		
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe [Basic search]</b>	<b>Treffer</b>
#1	fedratinib, SAR302503, SAR-302503, TG101348, TG-101348, L01XE57, 936091-26-8, 6L1XP550I6, inrebic	3

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

**Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

1. Cochrane Central Register of Controlled Trials 2011. *Phase III Study of SAR302503 in Intermediate-2 and High Risk Patients With Myelofibrosis: NCT01437787*. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=cctr&NEWS=N&AN=CN-02030312>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A9.
2. Cochrane Central Register of Controlled Trials 2019. *A study comparing current standard therapies with fedratinib for the treatment of myelofibrosis (either diagnosed alone or after polycythemia vera or essential thrombocytopenia) in subjects who have previously received ruxolitinib: EUCTR2018-003411-21-PL*. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=cctr&NEWS=N&AN=CN-02068240>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A9.
3. Cochrane Central Register of Controlled Trials 2019. *An Efficacy and Safety Study of Fedratinib Compared to Best Available Therapy in Subjects With DIPSS-intermediate or High-risk Primary Myelofibrosis, Post-polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis and Previously Treated With Ruxolitinib: NCT03952039*. Verfügbar unter:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=cctr&NEWS=N&AN=CN-01944827>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A9.
4. Daniele P., Abraham P., Kee A., Tremblay G., Rose S. und McBride A. 2021. *Comparative Effectiveness of Fedratinib and Pacritinib for the Treatment of Myelofibrosis in Patients with Low Platelet Counts: A Simulated Treatment Comparison Study*. Blood 138 (Supplement 1), S. 5034.  
Ausschlussgrund: A5.
5. Pardanani A. D., Gotlib J., Jamieson C. et al. 2008. *A Phase I Study of TG101348, An Orally Bioavailable JAK2-Selective Inhibitor, in Patients with Myelofibrosis*. Blood 112 (11), S. 97.  
Ausschlussgrund: A5.

6. Sureau L., Orvain C., Ianotto J.-C. et al. 2021. *Efficacy and tolerability of Janus kinase inhibitors in myelofibrosis: a systematic review and network meta-analysis*. Blood Cancer J 11 (7), S. 135.  
Ausschlussgrund: A5.

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)**

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

**Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

1. ClinicalTrials.gov 2009. *A Phase 1, Open-label, Dose-escalation Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Orally Administered TG101348 in Patients With Primary, Post-polycythemia Vera, or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis: NCT00631462*. TargeGen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00631462>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A5.
2. ClinicalTrials.gov 2013. *An Open-label, Pharmacokinetic and Tolerability Study of SAR302503 Given as a Single 300 mg Dose in Subjects With Mild and Moderate Hepatic Impairment, and in Matched Subjects With Normal Hepatic Function: NCT01762462*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01762462>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
3. ClinicalTrials.gov 2013. *An Open-label, Two-treatment Crossover Pharmacokinetic Interaction Study of Repeated Doses of SAR302503 on Pharmacokinetics of a Single Dose Cocktail of Omeprazole, Metoprolol, and Midazolam Used as Probe Substrates for CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4 Activities, Respectively in Adult Patients With Refractory Solid Tumors: NCT01585623*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01585623>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
4. ClinicalTrials.gov 2014. *A Phase 2 Open-Label, Dose-Ranging Study of the Efficacy and Safety of Orally Administered SAR302503 in Japanese Patients With Intermediate-2 or High Risk Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis With Splenomegaly: NCT01692366*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01692366>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A5.
5. ClinicalTrials.gov 2014. *Effect of 14-day Repeated Oral Doses of SAR302503 on Ventricular Repolarization, Compared to 1-day Placebo in Adult Patients With Refractory Solid Tumors: NCT01836705*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01836705>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.

6. ClinicalTrials.gov 2015. *An Open-label Pharmacokinetic and Tolerability Study of SAR302503 Given as a Single 300 mg Dose in Subjects With Mild, Moderate and Severe Renal Impairment, and in Matched Subjects With Normal Renal Function: NCT01763190*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01763190>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
7. ClinicalTrials.gov 2016. *A Phase 2 Randomized, Open-Label, Dose-Ranging Study of the Efficacy and Safety of Orally Administered SAR302503 in Patients With Intermediate-2 or High Risk Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis With Splenomegaly: NCT01420770*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01420770>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A5.
8. ClinicalTrials.gov 2016. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Arm Study of SAR302503 in Patients With Intermediate-2 or High-Risk Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis With Splenomegaly: NCT01437787*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01437787>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
9. ClinicalTrials.gov 2016. *A Phase II, Multicenter, Open Label, Single Arm Study of SAR302503 in Subjects Previously Treated With Ruxolitinib and With a Current Diagnosis of Intermediate or High-Risk Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis: NCT01523171*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01523171>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A5.
10. ClinicalTrials.gov 2016. *A Randomized Phase II, Open-Label Study of the Efficacy and Safety of Orally Administered SAR302503 in Patients With Polycythemia Vera (PV) or Essential Thrombocythemia (ET) Who Are Resistant or Intolerant to Hydroxyurea: NCT01420783*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01420783>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
11. ClinicalTrials.gov 2016. *An Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Effects of Orally Administered SAR302503 in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis: NCT00724334*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00724334>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A5.
12. ClinicalTrials.gov 2020. *A Phase I, Open-label Study to Evaluate the Influence of Fedratinib on the Pharmacokinetics of Transporter Probe Substrates (Digoxin, Rosuvastatin, and Metformin) in Healthy Adult Subjects: NCT04231435*. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04231435>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.

13. ClinicalTrials.gov 2020. *A Phase 1, Open-label, 2-part Study to Evaluate the Effect of Rifampin and Efavirenz on the Pharmacokinetics of Fedratinib in Healthy Adult Subjects: NCT03983239*. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03983239>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A2.
14. ClinicalTrials.gov 2020. *Compassionate Use of Fedratinib for Patients Who Have Previously Received TG101348, SAR302503 or Fedratinib: NCT03723148*. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03723148>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A5.
15. ClinicalTrials.gov 2020. *The Role of JAK2 in Alveolar Macrophages in Chronic Beryllium Disease: NCT02596347*. National Jewish Health (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02596347>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
16. ClinicalTrials.gov 2021. *A Phase 1, Open-label Study to Evaluate the Effect of a Dual CYP2C19 and CYP3A4 Inhibitor, Fluconazole, on the Pharmacokinetics of Fedratinib in Healthy Adult Subjects: NCT04702464*. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04702464>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
17. ClinicalTrials.gov 2021. *A Phase I Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Dose-escalation of Flonoltinib Maleate Tablets in Patients With Bone Marrow Proliferative Tumors: NCT05115344*. Chengdu Zenitar Biomedical Technology Co., Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05115344>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
18. ClinicalTrials.gov 2022. *A Phase 1, Open-label, Single-center, 2-part Crossover Study to Evaluate the Relative Bioavailability of Fedratinib When Administered as Contents of Capsules Dispersed in a Nutritional Supplement Orally or Via Nasogastric Tube, or Administered Orally as Divided Doses of Intact Capsules With a Nutritional Supplement in Healthy Adult Subjects: NCT05051553*. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05051553>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
19. ClinicalTrials.gov 2022. *Real-World Clinical and Patient Reported Outcomes With Fedratinib for Myelofibrosis Post-Ruxolitinib: NCT05665192*. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05665192>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A5.
20. ClinicalTrials.gov 2023. *A Phase 1 Open-label, Single-dose Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Fedratinib in Subjects With Moderate and Severe Hepatic Impairment Compared With Healthy Subjects: NCT03983161*. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03983161>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.

21. ClinicalTrials.gov 2023. *A Phase 3b, Multicenter, Single-Arm, Open-Label Efficacy and Safety Study of Fedratinib in Subjects With DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System)-Intermediate or High-Risk Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis (Post-PV MF), or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis (Post-ET MF) and Previously Treated With Ruxolitinib: NCT03755518.* Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03755518>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A5.
22. ClinicalTrials.gov 2023. *Safety of Flunotinib Maleate Tablets for the Treatment of Patients With Myeloproliferative Neoplasms Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of the Phase I/II Trial: NCT05153343.* Chengdu Zenitar Biomedical Technology Co., Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05153343>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A2.
23. ClinicalTrials.gov 2024. *A 2-Part, Phase 2, Open-Label Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Itacitinib Immediate Release in Participants With Primary Myelofibrosis or Secondary Myelofibrosis (Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis) Who Have Received Prior Ruxolitinib and/or Fedratinib Monotherapy: NCT04629508.* Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04629508>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A5.
24. ClinicalTrials.gov 2024. *A Phase 1/2, Multicenter, Single-arm, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fedratinib in Japanese Subjects With DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System)-Intermediate or High-risk Primary Myelofibrosis (PMF), Post-polycythemia Vera Myelofibrosis (Post-PV MF), or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis (Post-ET MF): NCT04446650.* Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04446650>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A5.
25. ClinicalTrials.gov 2024. *A Phase 1b/2 Study of BMS-986158 Monotherapy and in Combination With Either Ruxolitinib or Fedratinib in Participants With DIPSS-Intermediate or High Risk Myelofibrosis: NCT04817007.* Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04817007>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A2.
26. ClinicalTrials.gov 2024. *A Phase 2 Study of Fedratinib in Myelodysplastic /Myeloproliferative Neoplasms (MDS/MPNs) and Chronic Neutrophilic Leukemia (CNL): NCT05177211.* H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05177211>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
27. ClinicalTrials.gov 2024. *A Phase 2 Trial Investigating Decitabine in Combination With a JAK-Inhibitor as a Bridge to Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant in Patients With Accelerated/Blast Phase Myeloproliferative Neoplasms: NCT04282187.* University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04282187>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.

28. ClinicalTrials.gov 2024. *A Phase 2, Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate Safety and Efficacy of Single Agent Selinexor Versus Treatment of Physician's Choice in Patients with Previously Treated Myelofibrosis: NCT04562870*. Karyopharm Therapeutics Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04562870>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A2.
29. ClinicalTrials.gov 2024. *A Phase I/II Trial of Maintenance Fedratinib to Prevent Post-Transplant Relapse in Myeloproliferative Neoplasms: NCT05127174*. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05127174>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
30. ClinicalTrials.gov 2024. *A Phase Ib Study of Fedratinib With IDH Inhibition in Advanced-Phase, IDH-Mutated Ph-Negative Myeloproliferative Neoplasms: NCT04955938*. University of Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04955938>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
31. ClinicalTrials.gov 2024. *A Phase II Study of Fedratinib and Nivolumab Combination in Patients with Myelofibrosis and Resistance or Suboptimal Response to JAK-inhibitor Treatment: NCT05393674*. Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH at Krankenhaus Nordwest (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05393674>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A5.
32. ClinicalTrials.gov 2024. *Inrebic® (Fedratinib) Post-Marketing Surveillance in Korean Patients With Myelofibrosis: NCT06073847*. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06073847>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A5.
33. ClinicalTrials.gov 2024. *Observational Study Protocol REALFed - Real World Evidence of Fedratinib Effectiveness in Myelofibrosis: NCT05883904*. Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05883904>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A5.
34. ClinicalTrials.gov 2024. *Phase I Trial of Fedratinib in Combination With Decitabine in Patients With Myeloproliferative Neoplasms in Accelerated and Blast Phase: NCT05524857*. Joseph Jurcic (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05524857>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
35. ClinicalTrials.gov 2024. *Pilot Study of JAK Inhibitor Therapy Followed by Reduced Intensity Haploidentical Transplantation for Patients With Myelofibrosis: NCT04370301*. Fred Hutchinson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04370301>, abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A5.

36. CTIS 2023. *A Phase 1b/2 Study of BMS-986158 Monotherapy and in Combination with Either Ruxolitinib or Fedratinib in Participants with DIPSS-Intermediate or High Risk Myelofibrosis: EUCT-2023-509635-89-00*. Bristol Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509635-89-00>, abgerufen am: 05.12.2024.  
Ausschlussgrund: A2.
37. CTIS 2024. *Phase II Study of Fedratinib and Nivolumab Combination in Patients with Myelofibrosis and Resistance or Suboptimal Response to JAK-inhibitor Treatment - The FRACTION Trial: EUCT-2024-513953-64-00*. Frankfurter Institut Fuer Klinische Krebsforschung IKF GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513953-64-00>, abgerufen am: 05.12.2024.  
Ausschlussgrund: A5.
38. EU-CTR 2010. *An open-label, multicenter, expanded access study of INC424 for patients with primary myelofibrosis (PMF) of post polycythemia vera myelofibrosis (PPV MF) or post-essential thrombocythemia myelofib(...): 2010-024473-39*. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-024473-39](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024473-39), abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A2.
39. EU-CTR 2011. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Arm Study of SAR302503 in Patients with Intermediate-2 or High-Risk Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibros(...): 2011-001897-25*. Sanofi-aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-001897-25](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001897-25), abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
40. EU-CTR 2011. *A Phase II, Multicenter, Open Label, Single Arm Study of SAR302503 in Subjects Previously Treated with Ruxolitinib and with a Current Diagnosis of Intermediate-2 or High-Risk Primary Myelofibrosis,(...): 2011-005226-21*. Sanofi-aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-005226-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005226-21), abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A5.
41. EU-CTR 2011. *A Randomized Phase II, Open-Label study of the Efficacy and Safety of Orally Administered SAR302503 in patients with polycythemia vera (PV) or essential thrombocythemia (ET) who are resistant or in(...): 2011-001847-58*. Sanofi-aventis Recherche & Développement (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-001847-58](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001847-58), abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
42. EU-CTR 2018. *A Multi-Center, Open Label Study to Assess the Safety, Steady- State Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of IMG-7289 in Patients with Myelofibrosis: 2018-003811-23*. Imago BioSciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-003811-23](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003811-23), abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A2.

43. EU-CTR 2020. *A 2-Part, Phase 2, Open-Label Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Itacitinib Immediate Release in Participants With Primary Myelofibrosis or Secondary Myelofibrosis (Post-Polycythemi(...): 2020-003123-42*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-003123-42](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003123-42), abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A5.
44. EU-CTR 2020. *A Phase 1b/2 Study of BMS-986158 Monotherapy and in Combination with Either Ruxolitinib or Fedratinib in Participants with DIPSS-Intermediate or High Risk Myelofibrosis: 2020-002071-35*. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-002071-35](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002071-35), abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A2.
45. EU-CTR 2020. *A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study Evaluating Efficacy and Safety of Navitoclax in Combination with Ruxolitinib Versus Best Available Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Myelofibrosis(...): 2020-000557-27*. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-000557-27](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000557-27), abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A2.
46. EU-CTR 2021. *Fedratinib in Combination with CC-486, a Hypomethylating Agent, in Patients with Accelerated Phase Myelofibrosis: 2021-003650-23*. Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2021-003650-23](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003650-23), abgerufen am: 03.12.2024.  
Ausschlussgrund: A5.

#### **Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-51 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-51 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-51 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FREEDOM2

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>The FREEDOM2 Trial: A Phase 3, Multicenter, Open-Label, Randomized Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Fedratinib Compared To Best Available Therapy In Subjects With DIPSS-Intermediate Or High-Risk Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, Or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis And Previously Treated With Ruxolitinib.</p> <p>Die Studie FREEDOM2 wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und die Sicherheit von Fedratinib gegenüber BAT bei Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, zu vergleichen.</p> <p>Das <b>primäre Ziel</b> der Studie bestand darin, den Prozentsatz der Patient:innen mit einer Reduktion des Milzvolumens um mindestens 35 % in den Behandlungsarmen Fedratinib und BAT zu ermitteln. Der entsprechende Endpunkt war definiert als das Milzansprechen gemessen mittels MRT oder CT zum EOC6.</p> <p><b>Sekundäre Hauptziele</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung des Prozentsatzes der Patient:innen mit einer Reduktion der Myelofibrose-assoziierten Symptome um mindestens 50 %, gemessen mit dem MFSAF v4.0 zum EOC6</li> <li>• Bewertung des Prozentsatzes der Patient:innen mit einer Reduktion des Milzvolumens um mindestens 25 % zum EOC6</li> </ul> <p><b>Weitere sekundäre Ziele</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Sicherheit von Fedratinib</li> <li>• Bewertung der Reduktion der Milzgröße gemäß Palpation</li> <li>• Bewertung der Dauer des Milzansprechens gemessen mittels MRT/CT und gemäß Palpation</li> <li>• Bewertung der Dauer des Symptomansprechens</li> <li>• Bewertung des Milz- und Krankheitsprogressionsfreien Überlebens</li> <li>• Bewertung der Wirksamkeit der Risikominderungsstrategie für gastrointestinale UE und Enzephalopathie, einschließlich Wernicke-Enzephalopathie</li> <li>• Bewertung der HRQoL gemäß EORTC QLQ-C30</li> <li>• Bewertung von PRO, gemäß EQ-5D Fragebogen</li> <li>• Bewertung des OS</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Hypothese</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nullhypothese: Durch die Behandlung mit Fedratinib wird bei Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF und Post-ET-MF im Vergleich zu einer Behandlung mit BAT kein höherer Anteil an Patient:innen, deren Milzvolumen zum EOC6 gegenüber Baseline um <math>\geq 35\%</math> abgenommen hat, erzielt.</li> <li>Alternativhypothese: Durch die Behandlung mit Fedratinib wird bei Patient:innen mit PMF, Post-PV-MF und Post-ET-MF im Vergleich zu einer Behandlung mit BAT ein höherer Anteil an Patient:innen, deren Milzvolumen zum EOC6 gegenüber Baseline um <math>\geq 35\%</math> abgenommen hat, erzielt.</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, offene, kontrollierte, 2:1 randomisierte, multinationale Phase-III-Studie
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es wurden folgende Änderung am Studienprotokoll vorgenommen:</p> <p><b>Amendment 1 (01.02.2019)</b></p> <p>Die Änderungen beruhen auf Empfehlungen der Gesundheitsbehörden, Expertenmeinungen und internen Diskussionen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Änderungen der Ein- und Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Studienpopulation wurde auf Patient:innen mit Intermediärrisiko-2 oder Hochrisiko-PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF nach dem DIPSS-Risikoscore begrenzt. Daher waren DIPSS-Intermediärrisiko-1-Patient:innen nicht zur Teilnahme an der Studie berechtigt.</li> <li>Es musste sowohl eine MRT- oder CT-Untersuchung als auch eine Beurteilung der Milz gemäß Palpation durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass die Patient:innen für die Studie infrage kamen und für den primären Endpunkt auswertbar waren. Die Einschlusskriterien wurden aktualisiert, sodass die Patient:innen ein Milzvolumen von <math>\geq 450\text{ cm}^3</math> anhand eines MRT- oder CT-Scans und eine tastbare Milz <math>\geq 5\text{ cm}</math> unter dem LCM aufweisen mussten, bevor sie in die Studie randomisiert werden konnten.</li> <li>Um sicherzustellen, dass die Patient:innen für die Bewertung des wichtigsten sekundären Endpunkts Symptomansprechen auswertbar waren, mussten Patient:innen messbare Symptome beim Screening aufweisen. Aus diesem Grund wurde folgendes zusätzliches Einschlusskriterium hinzugefügt: Die Patient:innen haben einen messbaren TSS des MFSAF v4.0 (<math>\geq 1</math>).</li> <li>Um sicherzustellen, dass die Patient:innen für die primären und sekundären Endpunkte der Studie auswertbar waren, wurde ein zusätzliches Ausschlusskriterium hinzugefügt, das eine Mindestlebenserwartung der Patient:innen von 6 Monaten verlangte. Patient:innen mit einer Anzahl von WBC</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>&gt; 100 × 10<sup>9</sup>/l waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderungen der Stratifikationsfaktoren bei der Randomisierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Der Stratifizierungsfaktor Risikokategorie (DIPSS) Intermediärrisiko-1 und Intermediärrisiko-2 versus Hochrisiko wurde entfernt und durch refraktär oder rezidiert unter einer Ruxolitinib-Behandlung versus Unverträglichkeit gegenüber einer Ruxolitinib-Behandlung ersetzt.</li> <li>○ Der ursprüngliche Stratifizierungsfaktor für Blutplättchen mit Blutplättchen ≥ 100.000/μL versus Blutplättchen &lt; 100.000/μl wurde durch Blutplättchen ≥ 50 bis &lt; 100 × 10<sup>9</sup>/l versus Blutplättchen ≥ 100 × 10<sup>9</sup>/l ersetzt.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Amendment 2 (08.10.2019)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die FDA forderte bei Patient:innen, die Fedratinib erhalten oder erhalten hatten, eine Überwachung des Verdachts auf Enzephalopathie, einschließlich Wernicke-Enzephalopathie. Es wurde das Ziel der Studie, der Endpunkt und ein weiterer Verweis im Protokoll zur Bewertung der Wirksamkeit der Risikominderungsstrategie für Wernicke-Enzephalopathie aktualisiert, um Enzephalopathie, einschließlich Wernicke-Enzephalopathie, einzuschließen.</li> <li>• Vom MEB wurde gefordert, dass ausgewertet werden müsse, wie viele Patient:innen ein Anämie-Ansprechen zeigen. Es wurde ein exploratives Ziel und ein entsprechender Endpunkt hinzugefügt, um den Prozentsatz der Patient:innen zu bemessen, die die Kriterien der IWG-MRT 2013 für ein Anämie-Ansprechen erfüllten. Die Definition für die Analyse dieses Endpunkts wurde ebenfalls hinzugefügt. Die Formulierung wurde überarbeitet, um klarzustellen, dass die Transfusionsanamnese für Thrombozyten und rote Blutkörperchen 84 Tage vor der Randomisierung erhoben wurde. Diese Ermittlung des Transfusionsstatus der Patient:innen ermöglichte die Bewertung der Anämie nach den Kriterien der IWG-MRT 2013.</li> <li>• Es wurden Änderungen an der erwarteten Dauer der Studienbehandlung und der Nachbeobachtungszeit vorgenommen, um klarzustellen, dass die Patient:innen für mindestens 3 Jahre ab der ersten Dosis der Studienmedikation oder bis zum Tod, bis Lost-to-follow-up, bis zum Widerruf der Zustimmung zur weiteren Datenerhebung oder bis zum Abschluss der Studie, je nachdem was zuerst eintrat, nachbeobachtet wurden. Die Formulierung wurde entsprechend überarbeitet.</li> <li>• Wie von der FDA empfohlen, wurden Lipid-Tests aufgenommen. Die Überwachung des Lipidprofils wurde als Reaktion auf eine frühere Empfehlung der FDA hinzugefügt, da bei Patient:innen, die mit Ruxolitinib behandelt worden waren, Veränderungen des Lipidprofils beobachtet wurden. Die Auswertung sollte helfen zu verstehen, ob die Veränderungen des Lipidprofils spezifisch für</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ruxolitinib waren oder ob es sich möglicherweise um einen Klasseneffekt der JAK-Inhibitoren handelte.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Formulierung für die gleichzeitige Verabreichung von Fedratinib mit klinisch relevanten Cytochrom-P450-Induktoren, Inhibitoren, Substraten und Transporter-Substraten wurde aktualisiert, um sie an das kürzlich von der FDA genehmigte Label von Fedratinib anzupassen. Die Ausschlusskriterien wurden angepasst, um Patient:innen auszuschließen, die eine gleichzeitige Behandlung mit oder die Verwendung von pharmazeutischen, pflanzlichen Wirkstoffen oder Lebensmitteln erhalten hatten, die bekanntermaßen starke oder mäßige Induktoren von CYP3A4 oder duale CYP2C19- und CYP3A4-Inhibitoren sind. Eine klarstellende Formulierung wurde für die empfohlene Dosisanpassung bei gleichzeitiger Verabreichung von Fedratinib mit CYP3A4-Inhibitoren und für Patient:innen mit Nierenfunktionsstörungen hinzugefügt. Der Abschnitt bezüglich den Cytochrom-P450-Induktoren-Inhibitoren, Substrate und Transporter-Substrate sowie die zugehörigen Informationen im Anhang wurden präzisiert, damit diese mit den zuvor genannten Anpassungen übereinstimmen.</li> </ul> <p><b>Amendment 3 (15.01.2021)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Beurteilung des Ansprechens wurde aktualisiert, um die Milzvolumen-Bildgebung nach dem 24. Zyklus der Studienbehandlung zu verlängern. Die Messung des Milzvolumens sollte bei jedem 6. Zyklus nach dem 24. Zyklus der Studienbehandlung durchgeführt werden. Dies ermöglichte eine genauere Bewertung der sekundären Studienendpunkte (die langfristige Sicherheit, die Bewertung der Wirksamkeit anhand des Milz- und Krankheits-progressionsfreien Überlebens, des OS und die Dauer des Milz- und Symptomansprechens sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität). Die Formulierung bezüglich Dosisanpassungen von Fedratinib aufgrund von Toxizität und Dosisunterbrechung wurde präzisiert.</li> </ul> <p><b>Amendment 4 (23.04.2021)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Im Rahmen des laufenden klinischen Programms beobachtete Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA niedrige Thiaminwerte und einen Fall von Wernicke-Enzephalopathie, der mit dem Lenkungsausschuss erörtert wurde. Der Lenkungsausschuss empfahl, eine prophylaktische Thiaminergänzung für alle Studienteilnehmer:innen einzuführen. Daher wurde das Protokoll aktualisiert, um die obligatorische Thiaminsupplementierung und die aktualisierten Leitlinien für Thiaminmangel zu berücksichtigen.</li> </ul>
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <p>Die folgenden Einschlusskriterien mussten erfüllt sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Mindestens 18 Jahre alt zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung</li> <li>ECOG PS von 0, 1 oder 2</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> <li>3. Diagnose einer PMF gemäß den Kriterien der WHO von 2016 oder Diagnose einer Post-ET-MF oder Post-PV-MF gemäß den Kriterien der IWG-MRT 2007, bestätigt durch den letzten lokalen Pathologiebericht</li> <li>4. Intermediärrisiko-2 oder Hochrisiko gemäß DIPSS</li> <li>5. Messbare Splenomegalie während des Screening-Zeitraums, nachgewiesen durch ein Milzvolumen von <math>\geq 450 \text{ cm}^3</math> mittels MRT- oder CT-Scan und durch eine tastbare Milz, die <math>\geq 5 \text{ cm}</math> unter dem LCM lag</li> <li>6. Messbarer TSS des MFSAF v4.0 (<math>\geq 1</math>)</li> <li>7. Vorhergehende Behandlung mit Ruxolitinib und Erfüllung mindestens eines der folgenden Kriterien (a und/oder b): <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Behandlung mit Ruxolitinib <math>\geq 3</math> Monate mit unzureichendem Ansprechen (refraktär), definiert als Reduktion des Milzvolumens um <math>&lt; 10 \%</math> gemessen mittels einer MRT oder Reduktion der Milzgröße gemäß Palpation um <math>&lt; 30 \%</math> gegenüber Baseline oder Wiederanstieg (Rezidiv) dieser Parameter nach einem ersten Ansprechen</li> <li>b. Behandlung mit Ruxolitinib für <math>\geq 28</math> Tage, die durch einen der folgenden Punkte erschwert wurde (Unverträglichkeit): <ol style="list-style-type: none"> <li>i. Entwicklung eines Transfusionsbedarfs an roten Blutkörperchen (mindestens 2 Einheiten/Monat für 2 Monate) oder</li> <li>ii. Auftreten von UE mit Grad <math>\geq 3</math> (Thrombozytopenie, Anämie, Hämatom und/oder Blutung) während der Behandlung mit Ruxolitinib</li> </ol> </li> </ol> </li> <li>8. Behandlungsbedingte Toxizitäten der vorangegangenen Therapie mussten vor der Randomisierung abgeklungen sein (entweder auf Grad 1 oder den Baseline-Wert vor Beginn der letzten Therapie)</li> <li>9. Die ICF musste verstanden und freiwillig unterschrieben sein, bevor studienbezogene Untersuchungen/Verfahren durchgeführt werden</li> <li>10. War bereit und in der Lage, den Zeitplan für die Studienbesuche und andere Anforderungen des Protokolls einzuhalten</li> <li>11. FCBP mussten <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 2 negative Schwangerschaftstests haben, die vom ärztlichen Prüfpersonal während des Screenings vor Beginn der Studienbehandlung überprüft worden waren. Sie musste sich mit fortlaufenden Schwangerschaftstests während des Studienverlaufs und nach Beendigung der Studienbehandlung einverstanden erklären. Dies galt auch dann, wenn die Patientin echte Abstinenz<sup>1</sup> von heterosexuellen Kontakten praktizierte.</li> <li>b. Entweder musste sie sich zu echter Abstinenz<sup>1</sup> von heterosexuellen Kontakten verpflichten (was monatlich überprüft und dokumentiert werden muss), oder sie musste sich bereit erklären, hochwirksame Verhütungsmittel<sup>2</sup> zu verwenden und musste in der Lage sein, diese ohne Unterbrechung einzuhalten, und zwar 14 Tage vor Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation, während der Behandlung im Rahmen der</li> </ol> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studie (einschließlich Dosisunterbrechungen) und für 30 Tage nach Beendigung der Studienbehandlung.</p> <p>Hinweis: Eine FCBP war eine Frau, die 1) zu irgendeinem Zeitpunkt die Menarche erreicht hatte, 2) sich keiner Hysterektomie oder bilateralen Oophorektomie unterzogen hatte oder 3) mindestens 24 Monate lang nicht auf natürliche Weise postmenopausal war (Amenorrhoe nach einer Krebstherapie schloss ein gebärfähiges Potenzial nicht aus) (d. h. zu irgendeinem Zeitpunkt in den vorangegangenen 24 aufeinanderfolgenden Monaten eine Menstruation hatte).</p> <p>12. Männer mussten echte Abstinenz<sup>1</sup> praktizieren (die monatlich überprüft werden muss) oder sich verpflichten, bei sexuellem Kontakt mit einer schwangeren Frau oder einer FCBP während der Studienteilnahme, während der Dosisunterbrechungen und für mindestens 30 Tage nach Absetzen der Studienmedikation, oder länger, falls dies für die jeweilige Studienmedikation und/oder aufgrund lokaler Vorschriften erforderlich war, ein Kondom zu verwenden, auch wenn sie sich einer erfolgreichen Vasektomie unterzogen hatten.</p> <p><sup>1</sup> Echte Abstinenz war akzeptabel, wenn dies mit dem bevorzugten und üblichen Lebensstil des Probanden übereinstimmte. Periodische Abstinenz (z. B. Kalender-, Ovulations-, symptothermale, Post-Ovulations-Methoden) und Entzug waren keine akzeptablen Methoden der Empfängnisverhütung.</p> <p><sup>2</sup> Zustimmung zur Anwendung hochwirksamer Methoden der Empfängnisverhütung, die allein oder in Kombination bei konsequenter und korrekter Anwendung während der gesamten Studiendauer zu einer Versagensrate eines Pearl-Index von weniger als 1 % pro Jahr führten. Zu diesen Methoden gehörten: kombinierte (östrogen- und gestagenhaltige) hormonelle Verhütungsmethoden: oral, intravaginal, transdermal; hormonelle Empfängnisverhütung nur mit Gestagenen, verbunden mit einer Hemmung des Eisprungs: oral; injizierbare hormonelle Empfängnisverhütung; implantierbare hormonelle Empfängnisverhütung; Einsetzen eines Intrauterinpeessars; Einsetzen eines intrauterinen Hormonfreisetzungssystems; bilateraler Eileiterverschluss; vasktomierter Partner.</p> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <p>Vorhandensein eines der folgenden Kriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Eines der folgenden Laboranomalien: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Thrombozyten &lt; 50 × 10<sup>9</sup>/l</li> <li>b. ANC &lt; 1,0 × 10<sup>9</sup>/l</li> <li>c. WBC &gt; 100 × 10<sup>9</sup>/l</li> <li>d. Myeloblasten ≥ 5 % im peripheren Blut</li> <li>e. eGFR &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (gemäß der MDRD-Formel)</li> <li>f. Serum-Amylase oder -Lipase &gt; 1,5 × ULN</li> <li>g. AST oder ALT &gt; 3 × ULN</li> </ol> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>h. Gesamtbilirubin <math>&gt; 1,5 \times \text{ULN}</math>; Patient:innen mit einem Gesamtbilirubin zwischen <math>1,5 - 3,0 \times \text{ULN}</math> sind teilnahmeberechtigt, wenn der Anteil des direkten Bilirubins <math>&lt; 25 \%</math> des Gesamtbilirubins ist</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Schwangerschaft oder Stillen</li> <li>3. Vorangegangene Splenektomie</li> <li>4. Vorangegangene oder geplante hämatopoetische Zelltransplantation</li> <li>5. Enzephalopathie in der Vorgeschichte, einschließlich Wernicke-Enzephalopathie</li> <li>6. Anzeichen oder Symptome einer Enzephalopathie, einschließlich Wernicke-Enzephalopathie (z. B. schwere Ataxie, Augenlähmung oder zerebellare Anzeichen)</li> <li>7. Thiaminmangel, definiert als Thiaminwert im Vollblut unterhalb des Normbereichs gemäß Zentrallabor und nicht nachweislich normalisiert vor der Randomisierung</li> <li>8. Gleichzeitige Behandlung mit oder Verwendung von pharmazeutischen, pflanzlichen Wirkstoffen oder Nahrungsmitteln, die bekanntermaßen starke oder mäßige Induktoren von CYP3A4, oder duale CYP2C19- und CYP3A4-Inhibitoren sind</li> <li>9. Hatten eine Chemotherapie, eine immunmodulatorische Arzneimitteltherapie (z. B. Thalidomid, Interferon-alpha), Anagrelid, eine immunsuppressive Therapie, systemische Kortikosteroide <math>&gt; 10 \text{ mg/Tag}</math> Prednison oder Äquivalent erhalten. Patient:innen, die in der Vergangenheit mit Hydroxyurea (z. B. Hydrea) behandelt worden waren, konnten in die Studie aufgenommen werden, sofern diese nicht innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung verabreicht worden war.</li> <li>10. Erhalt von Ruxolitinib innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung</li> <li>11. Frühere Behandlung mit anderen JAK-Inhibitoren als Ruxolitinib</li> <li>12. Behandlung mit Aspirin in einer Dosierung von <math>&gt; 150 \text{ mg}</math> täglich</li> <li>13. Größere chirurgische Eingriffe innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung</li> <li>14. Diagnose einer chronischen Lebererkrankung (z. B. chronische alkoholische Lebererkrankung, Autoimmunhepatitis, sklerosierende Cholangitis, primäre biliäre Zirrhose, Hämochromatose, nicht-alkoholische Steatohepatitis)</li> <li>15. Frühere bösartige Erkrankung, die nicht die untersuchte Erkrankung war, es sei denn, die Patient:innen hatten mindestens 3 Jahre vor der Randomisierung keine Behandlung für die bösartige Erkrankung benötigt. Patient:innen mit der folgenden Vorgeschichte/aktuellen Erkrankung konnten teilnehmen, sofern sie erfolgreich behandelt worden waren: nicht-invasiver Hautkrebs, Gebärmutterhalskrebs in situ, Carcinoma in situ der Brust, zufälliger histologischer Befund von Prostatakrebs (T1a oder T1b unter Verwendung des klinischen Stadieneinteilungssystems TNM), oder sie waren frei von Krankheit und waren nur hormonell behandelt worden</li> <li>16. Unkontrollierte kongestive Herzinsuffizienz (New York Heart Association Klassifikation 3 oder 4)</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>17. Bekanntes HIV, bekannter aktive infektiöse Hepatitis B und/oder bekannter aktive infektiöse Hepatitis C</p> <p>18. Schwere aktive Infektion</p> <p>19. Signifikante Magen- oder andere Störung, die die Absorption von oralen Medikamenten hemmt</p> <p>20. Nicht in der Lage, die Kapsel zu schlucken</p> <p>21. Signifikanter medizinischer Zustand, eine Laboranomalie oder eine psychiatrische Erkrankung, die die Patient:innen von der Teilnahme an der Studie abgehalten hätten</p> <p>22. Zustand, einschließlich des Vorhandenseins von Laboranomalien, der die Patient:innen einem inakzeptablen Risiko ausgesetzt hätte, wenn sie an der Studie teilgenommen hätten</p> <p>23. Zustand, der die Fähigkeit, Daten aus der Studie zu interpretieren, beeinträchtigt</p> <p>24. Teilnahme an einer Studie mit einem Studienmedikation (Medikament, Biologikum, Gerät) innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung</p> <p>25. Lebenserwartung von weniger als 6 Monaten</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 78 Standorten in 16 Ländern durchgeführt (Australien, Belgien, China, Deutschland, Frankreich, Irland, Italien, Korea, Niederlande, Österreich, Polen, Russland, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, Vereinigtes Königreich), von denen 74 Standorte in 15 Ländern tatsächlich mindestens einen/eine Patienten/Patientin randomisiert hatten. In den Niederlanden wurde kein/keine Patient/Patientin randomisiert. Insgesamt 8 Standorte in Russland wurden von der Sponsorin bis Juni 2022 geschlossen.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Fedratinib</b></p> <p>Die Fedratinib-Dosis betrug 400 mg/Tag PO (4 × 100 mg Kapseln), die kontinuierlich einmal täglich ambulant eingenommen werden sollte, vorzugsweise zusammen mit einer Abendmahlzeit, jeden Tag zur gleichen Zeit.</p> <p><b>BAT</b></p> <p>BAT umfasste jede vom ärztlichen Prüfpersonal gewählte Behandlung und war nicht auf zugelassene JAK-Inhibitoren, Chemotherapien, Anagrelid, Kortikosteroide, hämatopoetische Wachstumsfaktoren, immunmodulierende Wirkstoffe, Androgene oder Interferon beschränkt. BAT konnte auch keine Behandlung und symptomorientierte Behandlung umfassen. Keine BAT waren Prüfpräparate, Fedratinib und hämatopoetische Stammzelltransplantation.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden	<p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Milzansprechen gemessen mittels MRT/CT war definiert als der Anteil der Patient:innen mit einer Reduktion des Milzvolumens um <math>\geq 35\%</math> zum EOC6.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Hauptendpunkte</b></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	(z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomansprechen war definiert als der Anteil der Patient:innen mit einer Reduktion um <math>\geq 50\%</math> im TSS des MFSAF v4.0 zum EOC6.</li> <li>• Milzansprechen gemessen mittels MRT/CT war definiert als Anteil der Patient:innen mit einer Reduktion des Milzvolumens um <math>\geq 25\%</math> zum EOC6.</li> </ul> <p><b>Weitere sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheitsprofil von Fedratinib war definiert als <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Inzidenz und Schweregrad aller UE gemäß NCI-CTCAE,</li> <li>○ Häufigkeit und Schweregrad von UE mit NCI-CTCAE-Grad 3 und 4, einschließlich Laborparametern.</li> </ul> </li> <li>• Milzansprechen gemäß Palpation (Spleen Response by Palpation) war definiert als der Anteil der Patient:innen mit einer Reduktion der Milzgröße gemäß Palpation (Ertasten) gemäß den Kriterien des IWG-MRT 2013: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Eine Reduktion der Milzgröße um <math>\geq 50\%</math>, sofern die Milz zu Baseline <math>&gt; 10</math> cm unter dem LCM lag. Die Ansprechrate war definiert als Anteil der Patient:innen mit Reduktion der Milzgröße um <math>\geq 50\%</math> gegenüber Baseline.</li> <li>○ Die Milz war nicht mehr ertastbar, sofern die Milz zu Baseline 5 bis 10 cm unter dem LCM tastbar war.</li> </ul> </li> <li>• Dauer des Milzansprechens gemessen mittels MRT/CT (Durability of Spleen Volume Response) war definiert als die Dauer der Reduktion des Milzvolumens um <math>\geq 35\%</math> gemessen mittels MRT/CT.</li> <li>• Dauer des Milzansprechens gemäß Palpation (Durability of Spleen Response by Palpation) war definiert als die Dauer der Reduktion der Milzgröße gemäß Palpation um <math>\geq 50\%</math>, für Patient:innen mit einer tastbaren Milz, die zu Baseline mehr als 5 cm unter dem LCM lag.</li> <li>• Dauer des Symptomansprechen (Durability of Symptoms Response) war definiert als die Dauer der Reduktion um <math>\geq 50\%</math> im TSS des MFSAF v4.0.</li> <li>• Milz- und Krankheits-progressionsfreies Überleben (Spleen and Disease Progression-free Survival) war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache oder bis zur Krankheitsprogression (nach den modifizierten Kriterien der IWG-MRT 2013 inklusive einer Vergrößerung des Milzvolumens um <math>\geq 25\%</math> gemessen mittels MRT/CT).</li> <li>• Bewertung der Wirksamkeit der Risikominderungsstrategie für gastrointestinale UE und Enzephalopathie, einschließlich Wernicke-Enzephalopathie war definiert als <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Inzidenz der UE Übelkeit, Durchfall oder Erbrechen mit NCI-CTCAE-Grad <math>&gt; 3</math>, oder Auftreten einer Enzephalopathie, einschließlich Wernicke-Enzephalopathie (bestätigt mittels Gehirn-MRT oder Autopsie),</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bestimmung des Thiaminspiegels beim Screening, am Tag 1 der ersten 3 Zyklen und nach jedem dritten darauffolgenden Zyklus sowie bei der Visite zum Ende der Behandlung.</li> <li>● Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Symptom- und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 war definiert als die mittlere Veränderung des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den Symptom- und Funktionsskalen während der Studie gegenüber Baseline.</li> <li>● PRO gemessen anhand des EQ-5D war definiert als die mittlere Veränderung in den Health State Index Scores während der Studie gegenüber Baseline gemessen anhand des EQ-5D.</li> <li>● OS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache.</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Zeit bis zum Milzansprechen gemäß Palpation (Time to Spleen Response by Palpation) war definiert als die Zeit von der Baseline bis zu der Reduktion der Milzgröße gemäß Palpation um <math>\geq 50\%</math>, für Patient:innen mit einer tastbaren Milz, die zu Baseline mehr als 5 cm unter dem LCM lag.</li> <li>● Bestes Milzansprechen (Best Spleen Volume Response Rate) war definiert als das beste Milzansprechen in ml gemessen mittels MRT/CT während der ersten 6 Zyklen.</li> <li>● Bestes Milzansprechen (Best Spleen Volume Response Rate) war definiert als das beste Milzansprechen in ml gemessen mittels MRT/CT vom Beginn der Behandlung bis zum Ende der Behandlung.</li> <li>● Anämieansprechen war definiert als <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ein Anstieg des Hämoglobinwerts von <math>\geq 2</math> g/dl bei transfusionsunabhängigen Patient:innen, oder</li> <li>○ transfusionsabhängige Patient:innen, die transfusionsunabhängig wurden.</li> </ul> </li> <li>● Pharmakodynamik war definiert als <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zirkulierende Proteine, einschließlich Zytokine im Blut,</li> <li>○ Immunphänotypen hämatopoetischer Zellen im Blut, einschließlich CD34+-Zellen und molekulares Profiling (z. B. Expression des Gens).</li> </ul> </li> <li>● Prognostische Marker war definiert als genetische Veränderungen, einschließlich Zytogenetik und Gensequenzierung im Blut.</li> <li>● Pharmakokinetik und die Reaktion auf die Wirkstoffexposition wurde ermittelt mittels nichtlinearer Modelle mit gemischten Effekten zur Charakterisierung von Konzentration-Zeit-Daten und der Expositions-Wirkungs-Beziehung.</li> <li>● Behandlungsbedingte Symptome aus der Sicht der Patient:innen war definiert als die Bewertung von 5 ausgewählten behandlungsbedingten Symptomen aus Sicht der Patient:innen (Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel und Kopfschmerzen) mittels der PRO-CTCAE.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Das primäre Ziel der Studie war der Vergleich der Reduktion des Milzvolumens zum EOC6 zwischen den Patient:innen, die Fedratinib erhielten und den Patient:innen, die BAT erhielten. Der primäre Endpunkt war das Milzansprechen, definiert als der Anteil der Patient:innen, deren Milzvolumen gegenüber Baseline zum EOC6 um mehr als 35 % abgenommen hatte.</p> <p>Die Hypothesen waren wie folgt:</p> <p><math>H_0</math>: Anteil der Patient:innen mit Milzansprechen unter Fedratinib <math>\leq</math> Anteil der Patient:innen mit Milzansprechen unter BAT</p> <p>versus</p> <p><math>H_a</math>: Anteil der Patient:innen mit Milzansprechen unter Fedratinib <math>&gt;</math> Anteil der Patient:innen mit Milzansprechen unter BAT</p> <p>In der JAKARTA2 Studie erreichten ungefähr 35 % der Per-Protocol-Population ein Milzansprechen. Unter der Annahme einer Abbruchrate von 20 % hätte das Milzansprechen 28 % in der ITT-Population betragen. Unter der Annahme eines wahren ITT-Milzansprechens im BAT-Arm (unter Berücksichtigung der Abbrüche) von 10 %, konnte mit 192 Patient:innen eine Power von 90 % bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 erreicht werden.</p> <p>In der JAKARTA2 Studie betrug das Symptomansprechen 27 % für die Zielpopulation. In den Studien SIMPLIFY-2 und PERSIST-2 betrug das Symptomansprechen im BAT-Arm 6 % bzw. 15 %. Unter der Annahme eines Symptomansprechens zum EOC6 bei 10 % der Patient:innen im BAT-Arm und 27 % der Patient:innen im Fedratinib-Arm, konnte mit 192 Patient:innen eine Power von 88 % bei einem einseitigem Signifikanzniveau von 0,025 erreicht werden.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><b>Interimsanalysen</b></p> <p>Es war keine formale Interimsanalyse geplant. Der primäre Endpunkt wurde 6 Monate nach dem Zeitpunkt der ersten Fedratinib- oder BAT-Dosis des/der letzten behandelten Patienten/Patientin analysiert. Ein Follow-up-Bericht wird nach Abschluss der gesamten Studie erstellt.</p> <p>Ad-Hoc-Sicherheitsanalysen wurden bei Thrombosen, d. h. Blutungen in Verbindung mit Thrombozytopenien und Enzephalopathien bei gleichzeitig tiefem Thiaminspiegel, durchgeführt, um Ereignisse von Interesse zu untersuchen, die ursprünglich nicht als UE von speziellem Interesse aufgeführt waren. Darüber hinaus wurden EAIR für behandlungsbedingte UE, UE mit Grad 3 oder 4, behandlungsbedingte UE mit Grad 3 oder 4, schwerwiegende UE, behandlungsbedingte schwerwiegende UE, UE von speziellem Interesse, und behandlungsbedingte UE von speziellem Interesse berechnet, weil sich die Dauer der Exposition zwischen dem Fedratinib-Arm und dem BAT-Arm deutlich unterschied.</p> <p><b>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</b></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die folgenden Ereignisse galten als ausreichende Gründe für einen Studienabbruch:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Versagen des Screenings</li> <li>• Rücknahme der Zustimmung durch den/die Patienten/Patientin</li> <li>• Tod</li> <li>• Lost-to-follow-up</li> <li>• Protokollabweichung</li> <li>• Abbruch der Studie durch die Sponsorin</li> <li>• Sonstige Gründe (auf dem CRF anzugeben)</li> </ul> <p>Der Grund für den Studienabbruch wurde im CRF und in den Quelldokumenten festgehalten.</p>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patient:innen wurden nach dem Screening mittels einem IRT-System im Verhältnis 2:1 in den Fedratinib-Arm oder den BAT-Arm randomisiert.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Stratifizierung bei der Randomisierung erfolgte nach den folgenden Faktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Milzgröße gemäß Palpation &lt; 15 cm unter dem LCM versus <math>\geq 15</math> cm unter dem LCM</li> <li>• Thrombozyten <math>\geq 50</math> bis &lt; <math>100 \times 10^9/l</math> versus <math>\geq 100 \times 10^9/l</math></li> <li>• Refraktär oder rezidiert unter einer Ruxolitinib-Behandlung versus Unverträglichkeit gegenüber einer Ruxolitinib-Behandlung. Wenn beide Optionen a und b des Einschlusskriteriums 7 zutrafen, wurden die Patient:innen als refraktär/rezidiert stratifiziert.</li> </ul>
<b>9</b>	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	Die Zuteilung erfolgte mittels IRT.
<b>10</b>	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die</p>	Die Randomisierung und die Behandlungszuweisung erfolgten am Ende der Screening-Phase, sobald alle erforderlichen Screening-Schritte abgeschlossen waren und alle erforderlichen Daten bei der Sponsorin oder ihrer Bevollmächtigten eingereicht worden waren. Nachdem die Sponsorin oder ihre Bevollmächtigten die Prüfung der Eignung des/der Patienten/Patientin bestätigt hatten, konnte die Behandlungsgruppe mittels IRT zugewiesen werden.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Dem benannten Forschungspersonal an jedem Prüfzentrum wurden eindeutige, passwortgeschützte Benutzerkonten zugewiesen, die ihnen die Berechtigung zur Nutzung des IRT für die Aufnahme von Patient:innen gaben.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es wurde keine Verblindung vorgenommen. Ausgewählte Studienverfahren wurden in verblindeter Form durchgeführt: MRT/CT, die für den primären Wirksamkeitsendpunkt, einen wichtigen sekundären Endpunkt und weitere Wirksamkeitsendpunkte relevant waren, wurden von einem Zentrallabor für medizinische Bildverarbeitung ausgewertet, das gegenüber der Zuordnung zur Behandlungsgruppe verblindet war.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	nicht zutreffend
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Analysepopulationen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ITT-Population: Diese Population umfasst alle Patient:innen, die randomisiert wurden. Es war ist die primäre Population für alle Wirksamkeitsendpunkte. Alle Analysen, die diese Population verwendeten, basierten auf der durch das IRT zugewiesenen Behandlung.</li> <li>• Safety-Population: Diese Population umfasst alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben (inkl. jener Patient:innen im BAT-Arm die keine Behandlung oder eine Transfusion erhalten haben). Diese Population wurde sowohl für die Bewertung der Sicherheit als auch für die Bewertung der Expositions- und Sicherheitsdaten vor dem Crossover verwendet. Alle Analysen, die diese Population verwenden, basieren auf der Behandlung, die die Patient:innen tatsächlich erhalten haben.</li> <li>• HRQoL-evaluable-Population: Diese Population umfasst alle randomisierten Patient:innen, die eine auswertbare Bewertung eines bestimmten PRO/HRQoL-Endpunktes zu Baseline und mindestens einem Erhebungszeitpunkt nach Behandlungsbeginn haben.</li> </ul> <p><b>Allgemeine statistische Methoden</b></p> <p>Es wurden statistische Vergleiche zwischen Fedratinib und BAT zu ausgewählten zentralen Wirksamkeitsendpunkten durchgeführt. Alle statistischen Tests wurden einseitig zum Signifikanzniveau von <math>\alpha = 0,025</math> durchgeführt, unter Angabe des 95 %-KI zum jeweiligen Punktschätzer.</p> <p>Zur Kontrolle der Family-wise-Fehlerrate vom Typ I wurde ein Stepdown-Verfahren eingesetzt. Der primäre Endpunkt wurde zuerst getestet. Die sekundären Hauptendpunkte (Symptomansprechen,</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Milzansprechen <math>\geq 25</math> %) wurden nur dann getestet, wenn für den primären Endpunkt eine Überlegenheit von Fedratinib gegenüber BAT gezeigt werden konnte. Außerdem wurde zur Kontrolle der gesamten Family-wise-Fehlerrate vom Typ I, zuerst zunächst das Symptomansprechen zum Niveau <math>\alpha = 0,025</math> (einseitig) getestet. Das Milzansprechen <math>\geq 25</math> % wurde zum Niveau <math>\alpha = 0,025</math> (einseitig) nur dann getestet, wenn für das Symptomansprechen eine Überlegenheit von Fedratinib gegenüber BAT gezeigt werden konnte.</p> <p><b>Primäre Analyse des primären Endpunkts</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Milzansprechen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Der Unterschied in den Ansprechraten zwischen Fedratinib und BAT und das zugehörige 95 %-KI gemäß Greenland und Robins-Methode wurde angegeben.</li> <li>○ Die Ansprechrate mit 95 %-KI je Behandlungsarm wurde berichtet.</li> <li>○ Der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen erfolgte mittels einseitigem, stratifiziertem CMH-Test unter Verwendung der Greenland und Robins Methode zur Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren (Milzgröße gemäß Palpation, Thrombozytenzahl sowie refraktär oder rezidiert unter einer Ruxolitinib-Behandlung oder Unverträglichkeit gegenüber einer Ruxolitinib-Behandlung).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Primäre Analyse der sekundären Hauptendpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomansprechen und Milzansprechen <math>\geq 25</math> % wurden analog zum primären Endpunkt ausgewertet.</li> </ul> <p><b>Analyse der weiteren sekundären Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Milzansprechen gemäß Palpation: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die Analyse erfolgt auf Basis der ITT-Population, mit einer Milzgröße <math>\geq 5</math> cm unter dem LCM zu Baseline.</li> <li>○ Patient:innen ohne Messwert zum EOC6, inklusive jener die das Kriterium für Progression der Splenomegalie vor dem EOC6 erfüllten, wurden als Non-Responder gewertet.</li> <li>○ Der Endpunkt wurde zu jedem Zyklus analog zum primären Endpunkt ausgewertet.</li> <li>○ Zudem wurde eine deskriptive Zusammenfassung der Milzgröße, der absoluten Veränderung, und der prozentualen Veränderung gegenüber Baseline zu jedem Beobachtungszeitpunkt erstellt.</li> </ul> </li> <li>• Dauer des Milzansprechens gemessen mittels MRT/CT: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die Analyse erfolgte mittels der KM-Methode. Es wurden die KM-Schätzer des 25 %, 50 % und 75 % Perzentils mit zugehörigem 95 %-KI sowie KM-Kurven je Behandlungsarm dargestellt.</li> <li>○ Die Analyse wurde für alle Patient:innen mit Milzansprechen während der Behandlung durchgeführt. Eine zusätzliche Analyse wurde durchgeführt, die nur Patient:innen mit einem Milzansprechen <math>\geq 35</math> % zum EOC6 einschloss.</li> </ul> </li> <li>• Milz- und Krankheits-progressionsfreies Überleben <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Der Endpunkt wurde analog zur Dauer des Milzansprechens gemessen mittels MRT/CT ausgewertet.</li> <li>• Dauer des Milzansprechens gemäß Palpation <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Der Endpunkt wurde analog zur Dauer des Milzansprechens gemessen mittels MRT/CT ausgewertet.</li> </ul> </li> <li>• Dauer des Symptomansprechens <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Der Endpunkt wurde analog zur Dauer des Milzansprechens gemessen mittels MRT/CT ausgewertet.</li> </ul> </li> <li>• OS <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.</li> <li>○ Der Endpunkt wurde analog zur Dauer des Milzansprechens gemessen mittels MRT/CT ausgewertet.</li> <li>○ Die Zensierungsgründe wurden deskriptiv zusammengefasst.</li> </ul> </li> <li>• Klinisches Ansprechen gemäß modifizierten IWG-MRT-Kriterien <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Das Ansprechen gemäß modifizierten IWG-MRT-Kriterien zu jedem Beobachtungszeitpunkt je Behandlungsarm wurde zusammengefasst.</li> </ul> </li> <li>• Analyse der Sicherheitsdaten <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die Bewertung der Sicherheitsdaten erfolgte anhand der Inzidenzen von UE, SUE, schweren UE, UE, die zu einer Dosisreduktion führten, UE, die zu einer Dosisunterbrechung führten, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE, die zum Tod führten, UE von besonderem Interesse, Laboranomalien und anderen Sicherheitsparametern während der Behandlung.</li> <li>○ Die Analysen erfolgten auf Basis der Safety-Population.</li> </ul> </li> <li>• EORTC QLQ-C30 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die Rücklaufquoten zu jedem Beobachtungszeitpunkt, jeweils definiert als Anteil der Patient:innen mit Bewertung bezogen auf die Anzahl der Patient:innen, für die eine Bewertung erwartet wurde (Compliance Rate) und bezogen auf die HRQoL-evaluable-Population (Completion Rate), wurden berechnet.</li> <li>○ Die Auswertung der Skalen erfolgte mittels deskriptiver Zusammenfassung der Baseline-Werte, der Werte zu jedem Beobachtungszeitpunkt und der Veränderung gegenüber Baseline zu jedem Beobachtungszeitpunkt je Behandlungsarm.</li> <li>○ Die Anzahl und der Anteil der Patient:innen mit Veränderung (z. B. verbessert, verschlechtert, keine Veränderung) im Vergleich zur Baseline wurde je Behandlungsarm zusammengefasst.</li> <li>○ Zum EOC3 und EOC6 wurden kumulative Verteilungshäufigkeitskurven für jeden Behandlungsarm erstellt.</li> <li>○ Die mittlere Veränderung gegenüber Baseline je Behandlungsarm wurde grafisch dargestellt.</li> <li>○ Die Analysen erfolgten auf Basis der HRQoL-evaluable-Population.</li> </ul> </li> <li>• EQ-5D <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die Rücklaufquoten zu jedem Beobachtungszeitpunkt, jeweils definiert als Anteil der Patient:innen mit Bewertung bezogen auf die Anzahl der Patient:innen, für die eine Bewertung erwartet</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurde (Compliance Rate) und bezogen auf die HRQoL-evaluable-Population (Completion Rate), wurden berechnet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die Auswertung erfolgte mittels deskriptiver Zusammenfassung sowie der Veränderung gegenüber Baseline für jeden Beobachtungszeitpunkt für die VAS zum Gesundheitszustand und den Health State Index Scores berechnet basierend auf UK TTO.</li> <li>○ Die mittlere Veränderung über die Zeit wurde grafisch dargestellt.</li> </ul>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><b>Subgruppenanalysen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Hauptanalysen des Milz- und Symptomansprechens wurden für folgende Subgruppen (unstratifiziert) durchgeführt: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alter: ≤ 65 Jahre und &gt; 65 Jahre</li> <li>2. Geschlecht: männlich und weiblich</li> <li>3. Ethnische Zugehörigkeit: kaukasisch und andere</li> <li>4. Myelofibrose-Klassifikation: PMF, Post- PV-MF oder Post-ET-MF</li> <li>5. Risikostatus: Intermediärrisiko-2 versus Hochrisiko</li> <li>6. ECOG PS: 0 versus ≥ 1</li> <li>7. Erythrozyten-Transfusionsabhängigkeit: ja versus nein</li> <li>8. Milzgröße (Palpation): &lt; 15 cm unter dem LCM versus ≥ 15 cm unter dem LCM</li> <li>9. Thrombozytenzahl: ≥ 50 bis &lt; 100 × 10<sup>9</sup>/l versus ≥ 100 × 10<sup>9</sup>/l</li> <li>10. Grund für das Versagen von Ruxolitinib: refraktär oder rezidiert versus Unverträglichkeit</li> <li>11. Konstitutionelle Symptome: ja oder nein</li> <li>12. Grad der Knochenmarkfibrose: ≤ 2 oder 3</li> <li>13. JAK2-Mutationsstatus: mutiert oder anders</li> <li>14. JAK2-/CALR-/MPL-Mutationsstatus: mutiert, dreifach negativ oder unvollständiger Test</li> </ol> </li> </ul> <p><b>Sensitivitätsanalysen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Milzansprechen &gt; 50 % und Milzansprechen ≥ 25 %: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Um die Annahme zu entkräften, dass die gemäß Palpation ermittelte Milzgröße, die Thrombozytenzahl sowie refraktär/rezidiert unter bzw. Unverträglichkeit gegenüber einer Ruxolitinib-Behandlung Störfaktoren sein könnten, wurde eine Sensitivitätsanalyse mit einem nicht-stratifizierten Test für Fedratinib gegenüber BAT durchgeführt.</li> <li>○ Lokale MRT-/CT-Aufnahmen konnten vom ärztlichen Prüfungspersonal zur Entscheidungsfindung herangezogen werden. Wenn die Daten dies rechtfertigten, wurde die gleiche Analyse wie die Hauptanalyse unter Verwendung der lokalen MRT-/CT-Ergebnisse wiederholt.</li> </ul> </li> <li>• Symptomansprechen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Um die Annahme zu entkräften, dass die gemäß Palpation ermittelte Milzgröße, die Thrombozytenzahl und refraktär/rezidiert unter bzw. Unverträglichkeit gegenüber einer Ruxolitinib-Behandlung Störfaktoren sein könnten, wurde</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>eine Sensitivitätsanalyse mit einem nicht-stratifizierten Test durchgeführt.</p> <p><b>Zusätzliche Analysen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Milzansprechrates &gt; 50 % und Milzansprechrates <math>\geq 25</math> %: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Auswertung analog zur primären Analyse auf Basis der Per-Protocol-Population</li> <li>○ Auswertung analog zur primären Analyse unter Berücksichtigung von interkurrenten Ereignissen vor dem EOC6: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patient:innen wurden als Non-Responder gewertet, sofern sie einen Therapiewechsel hatten oder die Therapie wegen Progression oder Tod abbrachen.</li> <li>▪ Bei Therapieabbruch aufgrund von UE, Schwangerschaft, Rücktritt aufgrund Patienten- oder Arztentscheidung, Lost-to-follow-up, Protokollabweichungen, wurde die Response zum EOC6 herangezogen, wobei fehlende Werte mittels multipler Imputation ersetzt wurden.</li> </ul> </li> <li>○ Die absolute und die prozentuale Veränderung zu jedem Beobachtungszeitpunkt sowie der MW mit 95 %-KI je Behandlungsgruppe wurden deskriptiv dargestellt. Das 95 %-KI des Unterschieds zwischen Fedratinib und BAT wurde berechnet. Die Veränderung des Milzvolumens wurde grafisch dargestellt (z. B. als Wasserfallplot). Für den Vergleich von Fedratinib mit BAT wurde in t-Test (einseitig, zum Niveau <math>\alpha = 0,025</math>) durchgeführt.</li> <li>○ Für Crossover-Patient:innen wurde das Milzansprechen während der Behandlung mit Fedratinib zusammengefasst. Es wurden keine formalen statistischen Tests zum Vergleich mit BAT durchgeführt. Die Analyse erfolgte auf Basis der Crossover-Population.</li> <li>○ Für jede Behandlungsgruppe wurde die Veränderung der bildgebenden Methode bei Studienbeginn und zum EOC6 tabellarisch erfasst.</li> </ul> </li> <li>• Symptomansprechen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Auswertung analog zur primären Analyse auf Basis der Symptom-evaluable-Population</li> <li>○ Auswertung analog zur primären Analyse unter Berücksichtigung von interkurrenten Ereignissen vor dem EOC6, analog zur Auswertung zum Milzansprechen</li> <li>○ Die Rücklaufquoten des MFSAF v4.0 wurden für jeden Beobachtungszeitpunkt deskriptiv zusammengefasst.</li> <li>○ Die Auswertung des TSS des MFSAF v4.0, des modifizierten TSS des MFSAF v4.0 und der einzelnen Symptome erfolgte mittels deskriptiver Zusammenfassung der Baseline-Werte, der Werte zu jedem Beobachtungszeitpunkt und der Veränderung gegenüber Baseline zu jedem Beobachtungszeitpunkt je Behandlungsarm.</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die mittlere prozentuale Veränderung zum EOC6 im TSS des MFSAF v4.0 und jedem Symptom wurde mittels Wasserfallplot dargestellt.</li> <li>○ Das Symptomansprechen wurde mit dem Milzansprechen zum EOC6 verglichen. Die Konkordanzrate wurde berechnet als die Anzahl der Patient:innen mit demselben Ansprechstatus zum EOC6 (Responder und Non-Responder), geteilt durch die Gesamtzahl Patient:innen pro Behandlungsarm.</li> <li>○ Die absolute Veränderung des TSS des MFSAF v4.0 gegenüber Baseline wurde mittels MMRM analysiert.</li> <li>● Um die Auswirkungen fehlender Daten und die Robustheit der Ergebnisse aus den oben beschriebenen primären und ergänzenden Analysen weiter zu bewerten, wurde eine Tipping-Point-Analyse mit multipler Imputation (Two-dimensional Bernoulli Sampling Approach unter Verwendung der Rubin's Regel) unter der Annahme, dass die Daten nicht zufällig fehlen, für die primären und wichtigen sekundären Endpunkte durchgeführt. Für jedes imputierte Datenset wurde der p-Wert anhand des CMH-Tests berechnet.</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Datenschnitt: 27.12.2022 a) Randomisiert wurden: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Behandlungsarm Fedratinib: 134</li> <li>● Behandlungsarm BAT: 67</li> </ul> b) Tatsächlich die geplante Behandlung erhielten: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Behandlungsarm Fedratinib: 134</li> <li>● Behandlungsarm BAT: 67</li> </ul> c) Für den primären Endpunkt ausgewertet wurden: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Behandlungsarm Fedratinib: 134</li> <li>● Behandlungsarm BAT: 67</li> </ul>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Abbildung 4-2
<b>14</b>	Aufnahme/Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 09.09.2019 (erste Visite erster/erste Patient/Patientin) Ende der Rekrutierung: 24.09.2024 (erste Visite letzter/letzte Patient/Patientin) Studienende: Studie ist noch laufend.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie ist noch laufend.
<p>a: nach CONSORT 2010</p> <p>Abkürzungen: ALT: Alaninaminotransferase; ANC: Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count); AST: Aspartataminotransferase; BAT: Best Available Therapy; CALR: Calreticulin; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CRF: Case Report Form; CT: Computertomographie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CYP2C19: Cytochrom P450 2C19; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; DIPSS: Dynamic International Prognostic Scoring System; EAIR: Exposure-adjusted Incident Rate; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); EOC3: Ende von Zyklus 3 (End of Cycle 3); EOC6: Ende von Zyklus 6 (End of Cycle 6); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; FCBP: Female of Childbearing Potential; FDA: Food and Drug Administration; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HRQoL: Health-Related Quality of Life; ICF: Einverständniserklärung (Informed Consent Form); IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-Treat; IWG-MRT: International Working Group - Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment; JAK: Janus-assoziierte Kinase; JAK2: Janus-assoziierte Kinase 2; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; LCM: Linker Rippenbogen (Left Costal Margin); MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MEB: Medicines Evaluation Board; MFSAF: Myelofibrose Symptoms Assessment Form; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed Model for Repeated Measures); MPL: Myeloproliferative-Leukämie-Virus-Onkogen; MRT: Magnetresonanztomographie; MW: Mittelwert; NCI-CTCAE: National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PMF: Primäre Myelofibrose; PO: Peroral; Post-ET-MF: Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose; Post-PV-MF: Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose; PRO: Patienten-berichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TNM: Tumor, Knoten und Metastasen (Tumor, Node and Metastasis); TSS: Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score); UE: Unerwünschtes Ereignis; UK TTO: United Kingdom Time Trade-Off; ULN: Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal); VAS: Visual Analogue Scale; WBC: Weiße Blutkörperchen (White Blood Cells).</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

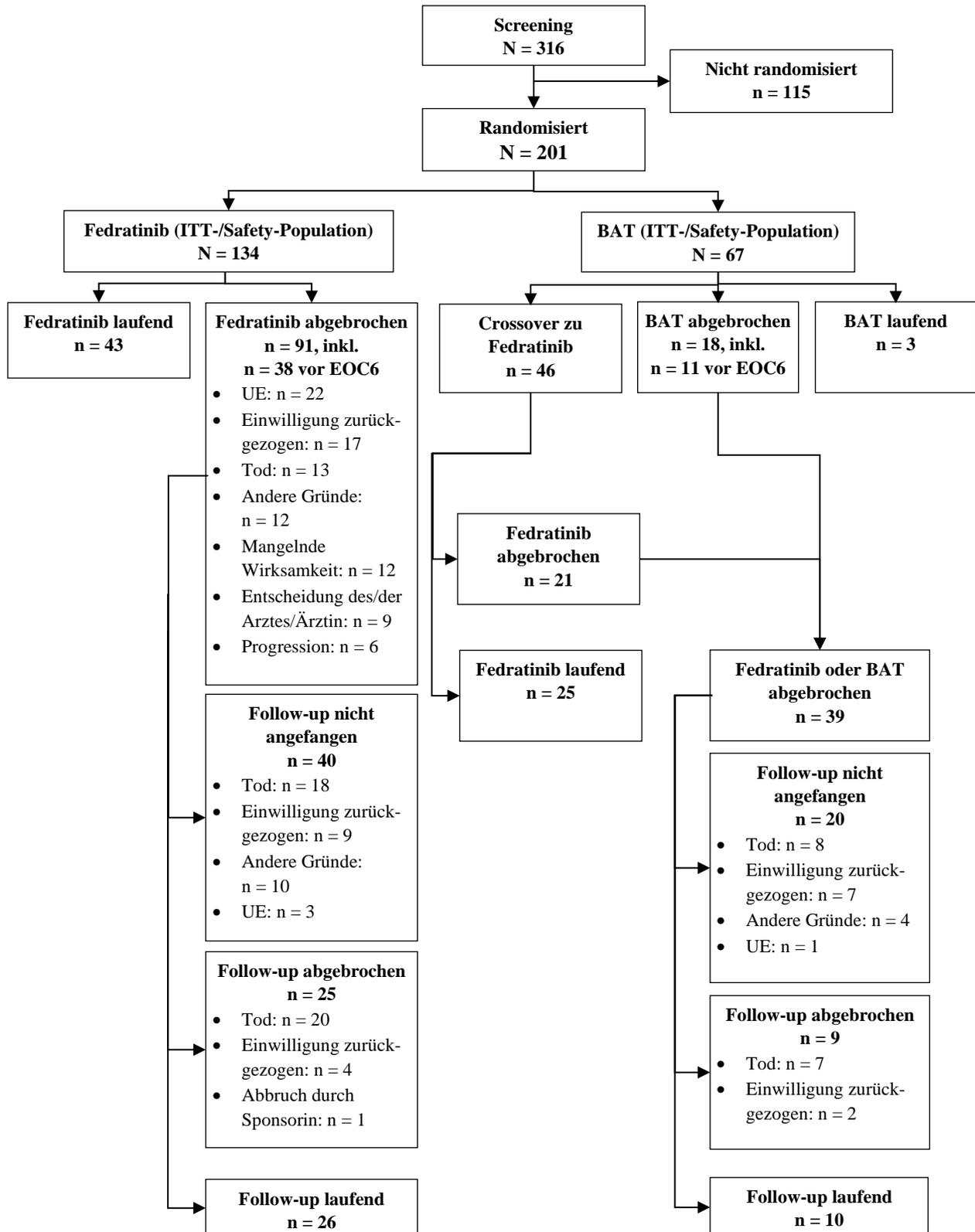


Abbildung 4-2: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie FREEDOM2 zum Datenschnitt  
 Abkürzungen: BAT: Best Available Therapy; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials;  
 EOC6: Ende von Zyklus 6 (End of Cycle 6); ITT: Intention-to-Treat; UE: Unerwünschtes Ereignis.

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-52: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie FREEDOM2

**Studie: FREEDOM2****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht; Stand: 28.08.2023	A
Studienprotokoll; Stand: 23.04.2021	B
Statistischer Analyseplan; Stand: 07.12.2022	C

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelte sich um eine offene Phase-III-Studie. A, B, C

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelte sich um eine offene Phase-III-Studie. A, B, C

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie FREEDOM2 entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

---

---

Die Randomisierung in die Studie FREEDOM2 erfolgte stratifiziert im Verhältnis 2:1 mittels IRT, wodurch eine adäquate Gruppenzuteilung gewährleistet ist. Weder die Patient:innen noch die Prüfärzt:innen waren verblindet. Das offene Studiendesign führt jedoch nicht per se zu einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial einzelner Endpunkte wird separat auf Endpunktebene bewertet. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt. Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial der Studie FREEDOM2 wird daher als niedrig bewertet.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt Mortalität: Todesfälle****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelte sich um eine offene Phase-III-Studie. A, B, C

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Weder die Patient:innen noch die Prüfärzt:innen waren verblindet. Der Endpunkt Mortalität kann jedoch eindeutig und frei von subjektiver Beeinflussung bewertet werden, da der Eintritt des Todes ein objektives Kriterium darstellt. Die Analyse erfolgte auf Basis aller randomisierten Patient:innen, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird daher als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt Morbidität: Milz- und Symptomansprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja (Milzansprechen)     unklar     nein (Symptomansprechen)

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

**Symptomansprechen**

Weder die Patient:innen noch die Prüfer:innen waren verblindet. A, B, C

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig (Milzansprechen)     hoch (Symptomansprechen)

Begründung für die Einstufung:

---

**Milzansprechen**

Weder die Patient:innen noch die Prüfer:innen waren verblindet. Die der Auswertung des Milzansprechens zugrunde liegenden MRT-/CT-Aufnahmen wurden jedoch verblindet durch ein Zentrallabor für medizinische Bildverarbeitung beurteilt, womit eine verblindete Endpunkterhebung vorliegt. Die Analyse erfolgte auf Basis aller randomisierten Patient:innen, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird daher als niedrig eingestuft.

---

**Symptomansprechen**

Weder die Patient:innen noch die Prüfärzt:innen waren verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis aller randomisierten Patient:innen, für die ein Baseline-Wert des TSS des MFSAF v4.0 von  $> 0$  vorliegt. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Verzerrungsaspekte vor. Da eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt Morbidität: Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelte sich um eine offene Phase-III-Studie. A, B, C

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Weder die Patient:innen noch die Prüfärzt:innen waren verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis aller randomisierten Patient:innen, für die zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt nach Therapiebeginn eine Bewertung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 vorliegt (HRQoL-evaluable-Population). Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Verzerrungsaspekte vor. Da eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt Morbidität: Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelte sich um eine offene Phase-III-Studie. A, B, C

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Weder die Patient:innen noch die Prüfärzt:innen waren verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis aller randomisierten Patient:innen, für die zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt nach Therapiebeginn eine Bewertung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS vorliegt (HRQoL-evaluable-Population). Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Verzerrungsaspekte vor. Da eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelte sich um eine offene Phase-III-Studie. A, B, C

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Weder die Patient:innen noch die Prüfärzt:innen waren verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis aller randomisierten Patient:innen, für die zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt nach Therapiebeginn eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 vorliegt (HRQoL-evaluable-Population). Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Verzerrungsaspekte vor. Da eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelte sich um eine offene Phase-III-Studie. A, B, C

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Weder die Patient:innen noch die Prüfärzt:innen waren verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis aller randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben (Safety-Population). Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Verzerrungsaspekte vor. Da eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als hoch eingestuft.

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

**Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)**

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

### **Anhang 4-G: Weitere Analysen**

Siehe Modul 4 A - Anhang 4-G.