Nutzenbewertung

Gemeinsamer Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO

Wirkstoff: Fedratinib

Nutzenbewertung nach Fristablauf

Datum der Veröffentlichung: 2. Juni 2025

Version 1.0

Gemeinsamer Bundesausschuss

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis 3
Abbildungsverzeichnis 5
Abkürzungsverzeichnis 6
Hintergrund 8
1 Fragestellung 9
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien 10
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung 10
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie 10
2.2.1 Protokolländerungen 14
2.2.2 Charakterisierung der Intervention 15
2.3 Endpunkte 17
2.3.1 Mortalität 18
2.3.2 Morbidität 18
2.3.3 Lebensqualität 21
2.3.4 Sicherheit 22
2.3.5 Erhebungszeitpunkte 23
2.4 Statistische Methoden 24
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene 27
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie 28
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation 28
3.2 Mortalität 35
3.3 Morbidität 37
3.3.1 Milzansprechen mittels MRT/CT (ergänzend dargestellt) 37
3.3.2 Symptomansprechen mittels MFSAF 37
3.3.3 Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS 38
3.3.4 Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 38
3.4 Lebensqualität 38
3.5 Sicherheit 39
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse 44
4.1 Design und Methodik der Studie 44
4.2 Mortalität 46
4.3 Morbidität 46
4.4 Lebensqualität 47
4.5 Sicherheit 47
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung 48
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung 49
Referenzen 51
Anhang 53

Gemeinsamer Bundesausschuss

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis 10
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie FREEDOM2 10
Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie FREEDOM2 14
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention und der Kontrolle in der Studie FREEDOM2 15
Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie FREEDOM2 17
Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie FREEDOM2 24
Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie FREEDOM2 bis zum Ende von Zyklus 6 27
Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie FREEDOM2 bis Ende Zyklus 6 27
Tabelle 9: Allgemeine Angaben für die Studie FREEDOM2 (Datenschnitt: 27.12.2022) 28
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation Studie FREEDOM2, ITT-Population (Datenschnitt: 27.12.2022) 30
Tabelle 11: Behandlung im BAT-Arm für die Studie FREEDOM2 (Datenschnitt: 27.12.2022) 33
Tabelle 12: Begleitmedikation bei mindestens 15 % der Studienpopulation in der Studie FREEDOM2 über den gesamten Studienzeitraum; ITT-Population (Datenschnitt: 27.12.2022) 34
Tabelle 13: Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Studie FREEDOM2, ITT-Population, Datenschnitt: 27.12.2022 35
Tabelle 14: Responderanalyse zum Milzansprechen ≥ 35 % gemäß MRT/CT in der Studie FREEDOM2, ITT-Population, Datenschnitt: 27.12.2022 37
Tabelle 15: Ergebnisse zur Veränderung des Symptomansprechens mittels MFSAF v4.0 in der Studie FREEDOM2, ITT-Population mit Baseline-TSS > 0, Datenschnitt: 27.12.2022 37
Tabelle 16: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in der Studie FREEDOM2 bis zum Ende von Zyklus 6, Sicherheitspopulation, Datenschnitt: 27.12.2022 39
Tabelle 17: UE mit Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie FREEDOM2, bis zum Ende von Zyklus 6, Sicherheitspopulation, Datenschnitt: 27.12.2022 40
Tabelle 18: Schwere UE (Grad 3 oder höher), die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie FREEDOM2, bis zum Ende von Zyklus 6, Sicherheitspopulation, Datenschnitt: 27.12.2022 41

Tabelle 19: Schwerwiegende UE, die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie FREEDOM2, bis zum Ende von Zyklus 6, Sicherheitspopulation, Datenschnitt: 27.12.2022 41

Tabelle 20: UE von besonderem Interesse in der Studie FREEDOM2, bis zum Ende von Zyklus 6, Sicherheitspopulation, Datenschnitt: 27.12.2022 42

Tabelle 21: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie FREEDOM2 49

Tabelle 22: Konkordanzanalyse in der Studie FREEDOM2, Datenschnitt: 27.12.2022 (ITT-Population ohne TSS von 0 zu Baseline, N = 191) 54

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben; Studie FREEDOM2, ITT-Population (Datenschnitt: 27.12.2022) 36

Abbildung 2: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie FREEDOM2 (Datenschnitt: 27.12.2022) 53

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzungsverzeichnis

AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse event of special interest)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
BAT	Best Available Therapy
BMI	Body Mass Index
CALR	Calreticulin
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP2C19	Cytochrom P450 2C19
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DIPSS	Dynamic International Prognostic Scoring System
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EoT	Ende der Behandlung (End of Treatment)
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EuroQol-5-Dimensions
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health-Related Quality of Life
ICF	Einverständniserklärung (Informed Consent Form)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Unabhängiges Bewertungskomitee (Independent Review Committee)
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention-to-Treat
IWG-MRT	International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment
JAK	Janus-assoziierte Kinase
KI	Konfidenzintervall
LCM	Linker Rippenbogen

LS	Least Squares
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MFSAF	Myelofibrosis Symptom Assessment Form
MMRM	Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed Effect Model for Repeated Measurements)
MPL	Myeloproliferative-Leukämie-Virus-Onkogen
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NCI	National Cancer Institute
NRI	Non-Responder Imputation
PMF	Primäre Myelofibrose
Post-ET-MF	Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose
Post-PV-MF	Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose
PRO	Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes)
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Cancer 30
RBC	Rote Blutkörperchen (Red Blood Cells)
RLQ	Rücklaufquote
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SCR	Screening
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SZT	Stammzelltransplantation
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNM	Tumor, Knoten und Metastasen (Tumor, Node and Metastasis)
TSS	Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Oberer Normwert (Upper Limit of Normal)
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WBC	Weiße Blutkörperchen (White Blood Cells)
WE	Wernicke-Enzephalopathie
WHO	Weltgesundheitsorganisation
Z	Zyklus

Gemeinsamer Bundesausschuss

Hintergrund

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

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

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Fedratinib in seiner Sitzung am 27. Mai 2025 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 27. Februar 2025 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 02. Juni 2025 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (http://www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Fedratinib (Inrebic®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten 12 Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [4]:

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

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung 400 mg einmal täglich. Die Behandlung kann fortgeführt werden, solange die Personen klinischen Nutzen daraus ziehen. Dosisanpassungen sollten bei hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitäten in Betracht gezogen werden. Fedratinib sollte bei Personen, die eine Dosis von 200 mg täglich nicht vertragen, abgesetzt werden [4].

Befristungsauflagen

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich um eine erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf. Gemäß Tragenden Gründen zum Beschluss im Erstverfahren zu Fedratinib sollen in der erneuten Nutzenbewertung Ergebnisse für die Patientinnen und Patienten aus der Studie FREEDOM2 dargelegt werden [8]. Diese Studie umfasst ausschließlich Personen, die zuvor mit Ruxolitinib behandelt wurden.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff Fedratinib				
FREEDOM2[1)2)]	Ja	Ja	Ja	-

[1)]Post-Marketing-Studie gemäß EPAR.
[2)]Umfasst ausschließlich erwachsene Personen, die mit Ruxolitinib vorbehandelt sind.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Zur Nutzenbewertung für Fedratinib herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Fedratinib [2,3]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [6]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie FREEDOM2 [10,11,12,13,14]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Fedratinib nach Fristablauf im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der pivotalen Studie FREEDOM2. Von Relevanz für die Nutzenbewertung ist die vergleichende Studienphase bis zum Ende von Zyklus 6 (24-wöchige Behandlungsphase), da die Mehrzahl an Personen im Kontrollarm einen Treatment-Switch von BAT zu Fedratinib nach Ende des Zyklus 6 hatten. Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 2–4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie FREEDOM2

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	Multizentrische, offene, randomisierte, multinationale Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Fedratinib (400 mg/Tag) bei erwachsenen Personen mit Intermediärrisiko-2 oder Hochrisiko-PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit Splenomegalie und Symptomen, die zuvor mit Ruxolitinib behandelt wurden. Die Personen wurden im Verhältnis 2:1 zwei Behandlungsarmen zugeteilt: • 400 mg/Tag Fedratinib • BAT[1)] Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den folgenden Faktoren: • Milzgröße gemäß Palpation < 15 cm versus ≥ 15 cm unter dem linken Rippenbogen (LCM) • Thrombozytenzahl ≥ 50 bis < 100 × 10^9/l versus ≥ 100 × 10^9/l

Charakteris-tikum	Beschreibung
	• Refraktär oder rezidiviert unter einer Ruxolitinib-Behandlung versus Unverträglichkeit gegenüber einer Ruxolitinib-Behandlung Die Studie gliedert sich in folgende Studienperioden: • Screeningphase (1 bis 28 Tage)[2)3),] • Behandlungsphase (mindestens 6 Zyklen zu je 28 Tagen (≥ 24 Wochen)), • Nachbeobachtung zur Erfassung der Sicherheit (30 Tage nach der letzten Medikation mit Fedratinib oder BAT) und • Survival-Follow-up inkl. Folgetherapie, Auftreten einer neuen Malignität oder Progression der Myelofibrose zu einer AML bis zum Tod, Lost-to Follow-up, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Abschluss der Studie, je nachdem, was zuerst eintritt. 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. Personen der BAT-Gruppe hatten die Möglichkeit, vor Ende von Zyklus 6 bei einem Krankheitsprogress[4)] oder nach Ende von Zyklus 6 zu Fedratinib zu wechseln. Die Studie FREEDOM2 ist noch laufend.
Population	**Wesentliche Einschlusskriterien** • ECOG-PS von 0, 1 oder 2 • 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 • Intermediärrisiko-2 oder Hochrisiko gemäß DIPSS • Messbare Splenomegalie während des Screening-Zeitraums, nachgewiesen durch ein Milzvolumen von ≥ 450 cm^3 mittels MRT- oder CT-Scan und durch eine tastbare Milz, die ≥ 5 cm unter dem LCM lag • Messbarer TSS des MFSAF v4.0 (≥ 1) • Vorhergehende Behandlung mit Ruxolitinib und Erfüllung mindestens eines der folgenden Kriterien (a und/oder b): a) Behandlung mit Ruxolitinib ≥ 3 Monate mit unzureichendem Ansprechen (refraktär), definiert als Reduktion des Milzvolumens um < 10 % gemessen mittels einer MRT oder Reduktion der Milzgröße gemäß Palpation um < 30 % gegenüber Baseline oder Wiederanstieg (Rezidiv) dieser Parameter nach einem ersten Ansprechen b) Behandlung mit Ruxolitinib für ≥ 28 Tage, die durch eine der folgenden Unverträglichkeiten erschwert wurde: o Entwicklung eines Transfusionsbedarfs an roten Blutkörperchen (mindestens 2 Einheiten/Monat für 2 Monate) oder o Auftreten von UE mit Grad ≥ 3 (Thrombozytopenie, Anämie, Hämatom und/oder Blutung) während der Behandlung mit Ruxolitinib • Behandlungsbedingte Toxizitäten der vorangegangenen Therapie mussten vor der Randomisierung abgeklungen sein (entweder auf Grad 1 oder den Baseline-Wert vor Beginn der letzten Therapie) **Wesentliche Ausschlusskriterien** • Vorhandensein eines der folgenden Kriterien: Eine der folgenden Laboranomalien: o Thrombozyten < 50 × 10^9/l o ANC < 1,0 × 10^9/l

Charakteristikum	Beschreibung
	○ WBC > 100 × 10^9/l ○ Myeloblasten ≥ 5 % im peripheren Blut ○ eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2 (gemäß der MDRD-Formel) ○ Serum-Amylase oder -Lipase > 1,5 × ULN ○ AST oder ALT > 3 × ULN ○ Gesamtbilirubin > 1,5 × ULN. Personen mit einem Gesamtbilirubin zwischen 1,5–3,0 × ULN sind teilnahmeberechtigt, wenn der Anteil des direkten Bilirubins < 25 % des Gesamtbilirubins ist. • Vorangegangene Splenektomie • Vorangegangene oder geplante hämatopoetische Zelltransplantation • Enzephalopathie in der Vorgeschichte, einschließlich Wernicke-Enzephalopathie • Anzeichen oder Symptome einer Enzephalopathie, einschließlich Wernicke-Enzephalopathie (z. B. schwere Ataxie, Augenlähmung oder zerebellare Anzeichen) • Thiaminmangel, definiert als Thiaminwert im Vollblut unterhalb des Normbereichs gemäß Zentrallabor und nicht nachweislich normalisiert vor der Randomisierung • Personen hatten eine Chemotherapie, eine immunmodulatorische Arzneimitteltherapie (z. B. Thalidomid, Interferon-alpha), Anagrelid, eine immunsuppressive Therapie, systemische Kortikosteroide > 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent erhalten. Personen, 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. • Erhalt von Ruxolitinib innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung • Frühere Behandlung mit anderen JAK-Inhibitoren als Ruxolitinib • Behandlung mit Aspirin in einer Dosierung von > 150 mg täglich • Größere chirurgische Eingriffe innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung • Diagnose einer chronischen Lebererkrankung (z. B. chronische alkoholische Lebererkrankung, Autoimmunhepatitis, sklerosierende Cholangitis, primäre biliäre Zirrhose, Hämochromatose, nicht-alkoholische Steatohepatitis) • Frühere bösartige Erkrankung, die nicht die untersuchte Erkrankung war, es sei denn, die Personen hatten mindestens 3 Jahre vor der Randomisierung keine Behandlung für die bösartige Erkrankung benötigt. Personen 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. • Unkontrollierte kongestive Herzinsuffizienz (New York Heart Association Klassifikation 3 oder 4)
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	Gescreent gesamt: N = 316 Randomisiert/Eingeschlossen: N = 201 Intervention (Fedratinib): N = 134 Kontrolle (BAT)[1)]: N = 67
Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte	**Studienzentren** 78 Studienzentren in 16 Ländern (Belgien, Deutschland, Frankreich, Irland, Italien, Niederlande, Österreich, Spanien, UK, Polen, Russland, Tschechien, Ungarn, China, Korea, Australien)

Charakteris-tikum	Beschreibung
	Studienzeitraum • Erste/r Patient/in, erste Visite: 09. September 2019 • Letzte/r Patient/in, erste Visite: 24. Juni 2022[5)] **Datenschnitt** 27. Dezember 2022 (Dieser Datenschnitt erfolgte, nachdem die letzte randomisierte Person Zyklus 6 abgeschlossen hatte.) Das Ende der Studie ist auf ca. 3 Jahre nach der Randomisierung des/der letzten Patienten/Patientin angelegt.
Endpunkte gemäß Studien-protokoll	**Primärer Endpunkt** Milzansprechrate, definiert als der Anteil Personen mit einer Milzvolumenreduktion gemäß MRT oder CT um ≥ 35 % zum Ende von Zyklus 6 IRC. **Wichtige sekundäre Endpunkte** • Anteil Personen mit einer Verringerung des TSS um ≥ 50 % zum Ende von Zyklus 6 mittels MFSAF • Milzansprechrate, definiert als Anteil Personen mit Milzvolumenreduktion gemäß MRT oder CT um ≥ 25 % zum Ende von Zyklus 6 **Andere sekundäre Endpunkte** • Gesamtüberleben • Sicherheit (UE, SUE, Todesfälle sowie Labor-/Vitalparameter, körperliche Untersuchung etc.) • Milzansprechrate mittels Palpation[6)] zum Ende von Zyklus 6 • Dauer der Reduktion des Milzvolumens um > 35 % mittels MRT oder CT • Dauer der Reduktion des Milzvolumens um > 50 % mittels Palpation • Dauer des Symptomansprechens (≥ 50 %) mittels modifiziertem MFSAF • Milz- und Krankheits-progressionsfreies Überleben • Bewertung der Wirksamkeit der Risikominderungsstrategie für gastrointestinale UE und Enzephalopathie, einschließlich Wernicke-Enzephalopathie • Patientenberichtete Endpunkte o EORTC QLQ-C30 (Symptome und Lebensqualität) o EQ-5D-5L **Explorative Endpunkte** • Zeit bis zum Milzansprechen gemäß Palpation • Bestes Milzansprechen • Bestes Milzansprechen während der Behandlungsphase • Anämieansprechen • Pharmakodynamik und Pharmakokinetik • Patientenberichtete Endpunkte o Behandlungsbedingte Symptome gemäß PRO-CTCAE: Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel und Kopfschmerzen

[1)] BAT umfasste jede vom Prüfperson vorgesehene Behandlung und war nicht auf zugelassene JAK-Inhibitoren, Chemotherapie, Anagrelid, Kortikosteroide, hämatopoetische Wachstumsfaktoren, immunmodulierende Wirkstoffe, Androgene oder Interferon beschränkt und konnte auch „keine Behandlung“ und symptomorientierte Behandlung umfassen. Die BAT umfasste keine Prüfpräparate, Fedratinib (falls im Verlauf der Studie zugelassen) und hämatopoetische SZT.

[2)] Bei Personen, die während des Screeningzeitraums Ruxolitinib erhalten oder bei denen während des Screenings potentiell reversible Laboranomalien (oder andere Kriterien, die die Person von der Randomisierung ausschließen) festgestellt werden, kann der Screeningzeitraum auf 35 Tage (zusätzliche 7 Tage) verlängert werden.

[3)] Beim Screening einer Person muss die erforderliche Dauer der Ruxolitinib-Auswaschphase von 14 Tagen und die Notwendigkeit, die MRT- oder CT-Untersuchung innerhalb von 3 Tagen vor der Randomisierung durchzuführen, berücksichtigt werden.
[4)] Das Kriterium für einen Krankheitsprogress war eine Vergrößerung des Milzvolumens um ≥ 25 % gemessen mittels MRT/CT (durchgeführt innerhalb von 28 Tagen vor dem Wechsel auf eine Behandlung mit Fedratinib) gegenüber Baseline.
[5)] Angaben gemäß Modul 5. Im Modul 4 wird als Datum der 24.09.2024 angeben.
[6)] Milzreduktion gemäß den Kriterien des IWG-MRT 2013:

- Eine Reduktion der Milzgröße um > 50 %, sofern die Milz zu Baseline > 10 cm unter dem LCM lag. Die Ansprechrate war definiert als Anteil der Personen mit Reduktion der Milzgröße um ≥ 50 % gegenüber Baseline.
- Die Milz war nicht mehr ertastbar, sofern die Milz zu Baseline 5 bis 10 cm unter dem LCM tastbar war.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AML: Akute myeloische Leukämie; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; AST: Aspartat-Aminotransferase; BAT: Best Available Therapy; CT: Computertomographie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CYP2C19: Cytochrom P450 2C19; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; DIPSS: Dynamic International Prognostic Scoring System; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; EQ-5D: EuroQol-5-Dimensions; IRC: Unabhängiges Bewertungskomitee; IWG-MRT: International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment; JAK: Janus-assoziierte Kinase; LCM: Linker Rippenbogen; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MRT: Magnetresonanztomographie; PMF: Primäre Myelofibrose; Post-ET-MF: Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose; Post-PV-MF: Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; (S)UE: (Schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; SZT: Stammzelltransplantation; TNM: Tumor, Knoten und Metastasen; TSS: Gesamtsymptomscore; ULN: Oberer Normwert; WBC: Weiße Blutkörperchen; WHO: Weltgesundheitsorganisation.

2.2.1 Protokolländerungen

Vom pU wurden keine zusammenfassenden Angaben zu den jeweiligen Protokolländerungen eingereicht. Es wurden 4 globale Revisionen und 4 länderspezifische Revisionen des Originalprotokolls vom 26.09.2018 vorgenommen. Seit Einschluss der ersten Person in die Studie FREEDOM2 (09.09.2019) sind folgende relevante Änderungen vorgenommen worden (siehe Tabelle 3). Die nachfolgenden Angaben basieren primär auf dem Nutzendossier, Modul 4.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie FREEDOM2

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 3 vom 15.01.2021, (Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen: 105)	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.
Version 4 vom 23.04.2021, (Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen: 127)	Im Rahmen des laufenden klinischen Programms beobachtete niedrige Thiaminwerte und einen Fall von Wernicke-Enzephalopathie, der mit dem Lenkungsausschuss erörtert wurde. Der Lenkungsausschuss empfahl, eine prophylaktische Thiaminergänzung für alle Studienteilnehmenden einzuführen. Daher wurde das Protokoll aktualisiert, um die obligatorische Thiaminsupplementierung und die aktualisierten Leitlinien für Thiaminmangel zu berücksichtigen.

2.2.2 Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention und der Kontrolle in der Studie FREEDOM2

Intervention	Kontrolle
Behandlungsphase von mindestens 6 Zyklen zu je 28 Tagen[1)]	
Fedratinib 400 mg (4 x 100 g Kapseln)	BAT BAT umfasste jede vom Prüfpersonal vorgesehene Behandlung und war nicht auf zugelassene JAK-Inhibitoren, Chemotherapie, Anagrelid, Kortikosteroide, hämatopoetische Wachstumsfaktoren, immunmodulierende Wirkstoffe, Androgene oder Interferon beschränkt und konnte auch „keine Behandlung“ und symptomorientierte Behandlung umfassen. Die BAT umfasste keine Prüfpräparate, Fedratinib (falls im Verlauf der Studie zugelassen) und hämatopoetische SZT.
• Beginn Tag 1 des ersten Zyklus • Fedratinib 400 mg einmal täglich (orale Applikation) zur gleichen Zeit zusammen mit einer Mahlzeit (Abendessen)	• Beginn Tag 1 des ersten Zyklus • Die Personen im BAT-Arm wurden gemäß den geltenden Verschreibungsvorschriften behandelt.
Dosisanpassungen (siehe unten) Um die Toxizität des Medikaments zu minimieren, konnte ein flexibles Dosisänderungsschema mit möglichen Tagesdosen von 200 mg, 300 mg oder 400 mg angewendet werden. Für Dosisanpassungen wurden Kriterien je nach aufgetretener Toxizität spezifiziert. Bei Personen mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion und gleichzeitiger Verabreichung von starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren wurde die Fedratinib-Dosis angepasst.	**Dosisanpassungen** Im BAT-Arm wurde gemäß den geltenden Verschreibungsvorschriften behandelt. Die Entscheidung erfolgte nach Ermessen des Prüfpersonals.
Therapieabbruch Die Studienbehandlung durfte so lange fortgesetzt werden, bis eine inakzeptable Toxizität, eine fehlende therapeutische Wirkung, ein Fortschreiten der Erkrankung gemäß den Kriterien der IWG-MRT 2013 oder ein Widerruf der Einwilligung von Seiten der Studienteilnehmenden ausgesprochen wurde.	**Therapieabbruch** Siehe Dosisanpassungen
Nicht erlaubte Begleitmedikation während der Behandlungsphase (im Fedratinib-Arm und für Personen, die vom BAT- in den Fedratinib-Arm wechselten) • Zytotoxische, chemotherapeutische, zielgerichtete oder Prüfpräparate/Therapien • Immunmodulatorische Arzneimitteltherapie (z. B. Thalidomid) • Immunsuppressive Therapie • Systemische Kortikosteroide > 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent • Hydroxyharnstoff • Interferon-alpha • Anagrelid • JAK-Inhibitoren außer Fedratinib • Aspirin in Dosen > 150 mg täglich • Alle Prüfpräparate	

Intervention	Kontrolle
Für Personen im BAT-Arm, die nicht auf Fedratinib umgestellt werden, ist Fedratinib während der Studie ausdrücklich ausgeschlossen. Zusätzliche Behandlungen können gemäß der BAT-Verschreibungsinformation verboten sein. **Erlaubte Begleitmedikation während der Behandlungsphase** • Prophylaxe und/oder Behandlung beim Auftreten von gastrointestinalen UE (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) • Thiamin-Supplementierung[1)] • Transfusionen (RBC und Thrombozyten-Transfusion) • Schmerzmedikamente als unterstützende oder palliative Therapie	

[1)] Eine prophylaktische Thiamin-Supplementierung wurde für alle Studienteilnehmenden mit der Protokollversion 4 eingeführt. Alle Personen erhielten mit Zyklus 1, Tag 1 ein Minimum einer Dosierung von 100 mg einer Thiamin-Supplementierung, so lange, bis die Behandlung abgeschlossen oder vorzeitig beendet wurde und während der 30-tägigen Nachbeobachtungsphase.

Abkürzungen: BAT: Best Available Therapy; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; IWG-MRT: International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment; JAK: Janus-assoziierte Kinase; RBC: Rote Blutkörperchen; SZT: Stammzelltransplantation; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Treatment-Switch von BAT zu Fedratinib

Die Patientinnen und Patienten wurden für mindestens 6 Behandlungszyklen zu je 28 Tagen (≥ 24 Wochen) entsprechend der randomisierten Gruppenzuteilung entweder mit 400 mg Fedratinib oder BAT behandelt. 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 bestätigt wurde, oder nach der Beurteilung des Ansprechens in Zyklus 6 (ohne weitere Bedingungen). Ein Fortschreiten der Splenomegalie war definiert als Vergrößerung des Milzvolumens durch eine MRT/CT-Untersuchung (innerhalb von 28 Tagen vor dem Behandlungswechsel) von ≥ 25 % im Vergleich zu Baseline beurteilt vom zentralen Bildgebungslabor.

Personen 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. Bis zum Abschluss von Zyklus 6 erhielten diese Personen keine Behandlung, wenn es medizinisch vertretbar war, oder eine symptomorientierte Behandlung. Folgende Kriterien erlaubten keinen Wechsel vom BAT- in den Fedratinib-Arm:

- Laborparameter innerhalb von 28 Tagen vor dem Treatment-Switch
  - Thrombozyten < 25 x 10^9/L oder Thrombozyten < 50 x 10^9/L bei schweren Blutungen
  - Absolute Neutrophilenzahl (ANC) < 0,5 x 10^9/L
  - Myeloblasten ≥ 5 % im peripheren Blut
  - Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 30 mL/min/1,73 m²
  - Serumamylase oder Lipase > 2,0 x ULN
  - Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) > 3 x ULN
  - Gesamtbilirubin > 1,5 x ULN; Personen mit einem Gesamtbilirubin zwischen 1,5–3,0 x ULN, wenn der direkte Bilirubinanteil < 25 % des Gesamtbilirubins ist
- Anzeichen, die auf eine Transformation/Progression in die Blastenphase der Myelofibrose hinweisen
- Person hat Ruxolitinib, einen anderen JAK-Inhibitor oder Hydroxyharnstoff innerhalb von 14 Tagen vor dem Treatment-Switch erhalten

- Person mit Thiaminmangel, definiert als Thiaminspiegel im Vollblut unterhalb des Normalbereichs gemäß Zentrallabor und nicht nachweislich korrigiert vor dem Crossover
- Person mit Anzeichen oder Symptomen von WE (z. B. schwere Ataxie, Augenlähmung oder zerebellare Anzeichen) ohne dokumentierten Ausschluss von WE durch Thiaminspiegel und MRT des Gehirns
- Person mit gleichzeitiger Behandlung mit oder Verwendung von Arzneimitteln, pflanzlichen Wirkstoffen oder Nahrungsmitteln, die bekanntermaßen starke Induktoren von Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4), empfindliche CYP3A4-Substrate mit enger therapeutischer Bandbreite, empfindliche Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19)-Substrate mit enger therapeutischer Bandbreite oder empfindliche Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6)-Substrate mit enger therapeutischer Bandbreite sind
- Person mit schwerer aktiver Infektion

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studie (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie FREEDOM2

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja	Ja
Milzansprechen mittels MRT/CT[1)]	Morbidität	Ja	Ergänzend
Symptomatik mittels MFSAF v4.0		Ja	Ja
Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS		Ja	Nein[2)]
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen		Ja	Nein[2)]
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen	Lebensqualität	Ja	Nein[2)]
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

[1)] Primärer Endpunkt

[2)] Der Endpunkt wird aufgrund zu geringer Rücklaufquoten (< 70 %) zum Ende von Zyklus 6 nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Nähere Informationen siehe Kapitel 3.3 und 3.4.

Abkürzungen: CT: Computertomographie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire - Cancer 30; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MRT: Magnetresonanztomographie; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

2.3.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Der Endpunkt wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Das Gesamtüberleben wurde gemäß Modul 4 ausgewertet als Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Ende von Zyklus 6 unabhängig von der Todesursache auf Basis der ITT-Population. Gemäß Studienprotokoll wurde a priori die Zeitspanne von der Randomisierung über den gesamten Studienzeitraum erfasst (Tod, Lost-to-Follow-up, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Abschluss der Studie, je nachdem, was zuerst eintritt).

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar. Für Personen, die in der Studie vom BAT- in den Fedratinib-Arm vor Zyklus 6 wechselten (3 Personen [4,5 %]), ist nicht klar, wie diese in die Auswertung eingingen.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Validität

Für die Nutzenbewertung wird das Gesamtüberleben bis zum Ende von Zyklus 6 herangezogen. Ergänzend wird das Gesamtüberleben für den gesamten Studienzeitraum bis zum Datenschnitt 27.12.2022 dargestellt.

2.3.2 Morbidität

Milzansprechen mittels MRT/CT

Der Endpunkt wird aufgrund fehlender unmittelbarer Patientenrelevanz nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Der Endpunkt wird als primärer Endpunkt der Studie ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Das Milzansprechen wurde als primärer Endpunkt präspezifiziert. Die Milzansprechrate war definiert als der Anteil Personen mit einer Milzvolumenreduktion um ≥ 35 % gemessen mittels Magnetresonanztomographie (MRT) oder CT zum Ende von Zyklus 6 im Vergleich zu Baseline auf Basis der ITT-Population. Das MRT war die bevorzugte bildgebende Methode. CT-Aufnahmen sollten nur dann eingesetzt werden, wenn ein MRT kontraindiziert war.

Die Ergebnisse wurden durch ein zentrales Bildgebungslabor verblindet begutachtet. Personen mit fehlendem MRT/CT-Milzvolumen am Ende von Zyklus 6, einschließlich derjenigen, die die Kriterien für ein Fortschreiten der Splenomegalie vor Ende von Zyklus 6 erfüllen, werden als Non-Responder betrachtet. Bei Personen mit einem Treatment-Switch werden nur die Daten vor dem Behandlungswechsel berücksichtigt. Die Screening-MRT/CT-Untersuchung muss innerhalb von 3 Tagen vor der Randomisierung durchgeführt werden.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Aus der Operationalisierung wird nicht deutlich, wie viele Personen im Zentrallabor für die Begutachtung der MRT- oder CT-Scans zuständig waren und wie im Falle von differierenden Ergebnissen oder auch nicht aussagekräftigen Scans umgegangen wurde. Ferner fehlen Angaben, wie mit Personen umgegangen wurde, die die Studie oder Behandlung vorzeitig abbrachen.

Patientenrelevanz und Validität

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

Eine lang anhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für die Person spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome und Verbesserung der Lebensqualität wird als patientenrelevant erachtet. Diese Einschätzung basiert auf bereits vorherigen Verfahren in der Indikation [7]. In den Studienunterlagen wurde von Seiten des pU ein Vergleich des Symptomansprechens auf Grundlage des MFSAF-TSS (mindestens 50%ige Verringerung des TSS) und des Ansprechens des Milzvolumens (mindestens 35%ige Verringerung des Milzvolumens gegenüber Baseline) am Ende des 6. Zyklus durchgeführt, um die Übereinstimmung der Verbesserung des TSS mit der Verbesserung des Milzvolumens zu überprüfen (Konkordanzanalyse). Im Ergebnis zeigte sich bezogen auf die Gesamtpopulation (N = 191) eine moderate Konkordanzrate von knapp 70 %. Von 50 Personen, die ein Ansprechen des Milzvolumens aufwiesen, zeigten lediglich 23 Personen (46 %) ebenfalls eine Reduktion des MFSAF-TSS um 50 % des Baselinewertes (siehe Tabelle 22 im Anhang). Die Interpretierbarkeit dieser Konkordanzanalyse ist aufgrund der Operationalisierung des Symptomansprechens (siehe Abschnitt Symptomatik) insgesamt eingeschränkt. Die Analyse an sich deutet jedoch nicht darauf hin, dass die Verkleinerung des Milzvolumens notwendigerweise mit einer für den Patienten / die Patientin wahrnehmbaren Verringerung der Symptome einhergeht.

Symptomatik mittels MFSAF

Der Endpunkt wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Das Symptomansprechen wurde mittels MFSAF v4.0 untersucht und als Anteil der Personen mit einer Reduktion (Verbesserung) des TSS des MFSAF v4.0 um ≥ 50 % zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline bewertet. Der MFSAF-TSS-Fragebogen [9] umfasst 7 Kernsymptome:

1. Erschöpfung (Abgeschlagenheit, Müdigkeit)
2. Nachtschweiß (oder Hitzegefühl)
3. Juckreiz
4. Beschwerden im Bauchraum (Druckgefühl im Oberbauch)
5. Schmerzen unterhalb des linken Rippenbogens
6. Völlegefühl schon kurz nach Beginn des Essens
7. Knochenschmerzen (nicht Gelenk- oder Arthritisschmerzen)

Die Personen geben jeweils anhand einer 11-stufigen numerischen Skala von 0 (keine Symptome) bis 10 (schlimmste vorstellbare Symptome) zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten mittels elektronischen Tablets 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.

Personen mit einem fehlenden TSS am Ende von Zyklus 6 oder mit einem Fortschreiten der Erkrankung vor dem Ende von Zyklus 6 werden als Non-Responder betrachtet. Bei Personen, die vor der Bewertung am Ende von Zyklus 6 vom BAT- in den Fedratinib-Arm wechselten, wurden nur die Daten vor dem Crossover-Datum berücksichtigt. Der Gesamtsymptomwert (TSS) wird als fehlend betrachtet, wenn Antworten auf 4 oder mehr Items fehlen. Alle Messwerte, die am oder nach dem Datum der ersten Verabreichung generiert werden, werden bei der Berechnung des Baseline-TSS nicht berücksichtigt. Die Bewertung der PRO-Instrumente sollte erst durchgeführt werden, bevor andere Untersuchungen durch das Prüfpersonal durchgeführt wurden.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

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

Validität

Die Validität des Endpunkts wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt [5,7,9]. Bei der prädefinierten Responderanalyse zum MFSAF-TSS wurde als Responsekriterium eine Reduktion um mindestens 50 % des TSS-Baselinewerts festgelegt. Es ist unklar, für welchen Anteil der Responder dieser Analyse eine Reduktion um 50 % des TSS-Baselinewerts eine spürbare Veränderung darstellt. Dies ist unter anderem vom Baselinewert abhängig. Um in jedem Fall eine Verbesserung erreichen zu können, die der im IQWiG-Methodenpapier beschriebenen Responseschwelle von 15 % entspricht, mussten die Patientinnen und Patienten einen Baselinewert von mindestens 21 Punkten aufweisen (Skalenspannweite des MFSAF-TSS = 70 Punkte, 15 % entspricht 10,5 Punkten). Anhand der Verteilungsdaten zu Baseline im MFSAF-TSS lässt sich erkennen, dass dies sowohl im Kontroll- als auch im Interventionsarm der Studienpopulation nicht für alle Personen der Fall ist. Insgesamt ist unklar, wie hoch der Anteil an Personen war, bei denen eine Reduktion um mindestens 50 % des TSS-Baselinewerts weniger als 10,5 Punkten entsprach und die als Responder gewertet wurden. Da zudem keine Auswertungen mit einer Responseschwelle von 15 % vorliegen, werden stattdessen die vom pU vorgelegten stetigen Auswertungen für den MFSAF-TSS für die Nutzenbewertung herangezogen.

Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS

Der Endpunkt wird in der Nutzenbewertung aufgrund geringer Rücklaufquoten (siehe Kapitel 3.3.3) nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde über die visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions (EQ-5D-VAS) zu den Studienvisiten mittels elektronischer Tablets erfasst. Bei der VAS handelt es sich um eine numerische Skala von 0 bis 100, auf welcher die Patientin / der Patient die Frage zu ihrem/seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. „0“ steht für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand, „100“ für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand. Die Bewertung der PRO-Instrumente sollte erst durchgeführt werden, bevor andere Untersuchungen durch das Prüfpersonals

durchgeführt wurden. Die Analyse erfolgte auf Basis der Health-Related Quality of Life (HRQoL)-evaluable-Population, die eine auswertbare Bewertung des jeweiligen Fragebogens zu Baseline und mindestens einem Erhebungszeitpunkt nach Behandlungsbeginn haben.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

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

Validität

Die Validität des Endpunkts allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt [7].

Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30

Die Symptomskalen und die einzelnen Symptomitems des EORTC QLQ-C30 werden für die Endpunktkategorie „Morbidität" in der Nutzenbewertung dargestellt. Weitere Ausführungen zu dem Endpunkt finden sich unter Kapitel 2.3.3.

Die Symptomskalen und die einzelnen Symptomitems des EORTC QLQ-C30 werden in der Nutzenbewertung aufgrund geringer Rücklaufquoten (siehe Kapitel 3.3.4) nicht berücksichtigt.

2.3.3 Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Lebensqualität)

Die Funktionsskalen und die globale Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität" des EORTC QLQ-C30 werden für die Kategorie der Lebensqualität in der Nutzenbewertung dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Quality of Life Questionnaire – Cancer 30 (QLQ-C30) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ist ein generisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und von Symptomen bei an Krebs erkrankten Personen.

Der Fragebogen gliedert sich in:

- 5 Funktionsskalen
  - Physische Funktion (5 Items)
  - Rollenfunktion (2 Items)
  - Emotionale Funktion (4 Items)
  - Kognitive Funktion (2 Items)
  - Soziale Funktion (2 Items)
- 3 Symptomskalen
  - Fatigue (3 Items)
  - Übelkeit und Erbrechen (2 Items)
  - Schmerzen (2 Items)
- 1 globale Skala zum allgemeinen Gesundheitsstatus / zur Lebensqualität (2 Items)

Zusätzlich umfasst der Fragebogen einzelne Items zu Symptomen (Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Obstipation, Diarrhö) und zu finanziellen Beeinträchtigungen. Die Fragen werden auf 4- bzw. 7-Punkte-Skalen beantwortet; der Bezugszeitraum ist die vergangene Woche. Gemäß Manual werden der Gesamtscore und die Scores für Funktions-, Symptom- und die anderen Einzelskalen auf eine Skala von 0 bis 100 Punkten transformiert. Höhere Werte auf den Funktionsskalen und der globalen Gesundheitsstatus-/Lebensqualitätsskala bedeuten eine bessere Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität. Höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. den einzelnen Symptomitems bedeuten eine schwerere Symptomatik. Die Recallperiode beträgt eine Woche [1,15].

Die Bewertung der PRO-Instrumente sollte erst durchgeführt werden, bevor andere Untersuchungen durch das Prüfpersonal durchgeführt wurden. Die Analyse erfolgte auf Basis der Health-Related Quality of Life (HRQoL)-evaluable-Population, die eine auswertbare Bewertung des jeweiligen Fragebogens zu Baseline und mindestens einem Erhebungszeitpunkt nach Behandlungsbeginn haben.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

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

Validität

Die Validität des Endpunkts EORTC QLQ-C30 wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

2.3.4 Sicherheit

Die Endpunkte werden in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Als **unerwünschtes Ereignis (UE)** wird jedweder unerwünschte medizinische Vorfall bei einer Patientin / einem Patienten definiert, der/dem ein Arzneimittel verabreicht wurde. Ein kausaler Zusammenhang zur Behandlung ist nicht zwingend erforderlich. Ein UE ist jedes schädliche, unbeabsichtigte oder unerwünschte medizinische Ereignis, das im Verlauf einer Studie aufgetreten ist oder sich verschlimmerte. Dabei kann es sich um eine neue interkurrente Erkrankung, eine Verschlimmerung einer Begleiterkrankung, eine Verletzung oder eine begleitende Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes handeln, einschließlich von Veränderungen von Laborwerten, unabhängig von der Ätiologie. Jede Verschlimmerung (d. h. jede klinisch signifikante nachteilige Veränderung der Häufigkeit oder Intensität eines bereits bestehenden Zustands) sollte als UE angesehen werden.

UE wurden mittels Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 25.1 kodiert. Die Einstufung der Intensität der UE erfolgte unter Verwendung der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute (NCI), Version 5.0.

Ein **schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)** ist definiert als ein unerwünschtes medizinisches Ereignis, das mindestens eines der folgenden schwerwiegenden Kriterien erfüllt: Das Ereignis

- war tödlich,
- war lebensbedrohlich,

- führte zu einer Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung,
- führte zu einer anhaltenden oder schwerwiegenden Behinderung/Invalidität,
- verursachte eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler oder
- wurde als ein anderes wichtiges medizinisches Ereignis eingestuft.

In die Auswertungen gehen UE/SUE ein, die während der Behandlung mit dem Studienmedikament auftraten oder sich verschlechterten, wobei die Zeit ab Beginn der Einwilligungserklärung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation betrachtet wurde.

Folgende **UE von besonderem Interesse (AESI)** wurden in den Studienunterlagen präspezifiziert:

- Anämie mit NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 (Angabe gemäß Modul 4, nicht präspezifiziert im Studienprotokoll)
- Herzinsuffizienz oder Kardiomyopathie
- Thrombozytopenie mit NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 (Angabe gemäß Modul 4, nicht präspezifiziert im Studienprotokoll)
- 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 ALT, 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 zu AML

Bewertung

Die Operationalisierung für die UE, SUE und AESI ist nachvollziehbar. Der pU legt keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

Patientenrelevanz

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

Validität

Die Erhebung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse wird als valide eingeschätzt.

2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte für die Studie FREEDOM2 findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie FREEDOM2

Studienperiode Endpunkt	SCR	Offene Behandlungsphase (≥ 24 Wochen)[1]									Follow-up[2]	Survival Follow up[3]
	Tag -28 bis -1	Z1	Z2	Z3	Z4	Z5	Z6	Z≥7	An-sprechen[4]	EoT		
Gesamt-überleben	-	Kontinuierlich										
Milz-ansprechen mittels MRT/CT[5]	x[6]	-	-	x	-	-	x	-	x	x	-	-
MFSAF v4.0	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	-
EQ-5D-VAS	-	x	x	x	x	x	x	x	-	x	x	-
EORTC QLQ-C30	-	x	x	x	x	x	x	x	-	x	x	-
Unerwünschte Ereignisse	Kontinuierlich											

[1] Behandlungsphase (mindestens 6 Zyklen zu je 28 Tagen (≥ 24 Wochen). Ein Zeitfenster von ± 3 Tagen zulässig.
[2] Nachbeobachtungsphase (30 Tage nach der letzten Medikation mit Fedratinib oder BAT).
[3] Alle 3 Monate erhoben (± 14 Tage). Survival-Follow-up inkl. Folgetherapie, Auftreten einer neuen Malignität oder Progression der Myelofibrose zu einer AML bis zum Tod, Lost-to-Follow-up, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Abschluss der Studie, je nachdem, was zuerst eintritt.
[4] Beurteilung des Ansprechens (Ende von Z3, Z6, Z12, Z18, Z24 (±7 Tage) und danach alle 6 Zyklen geplant; kann auch gleichzeitig zur Visite an Tag 1 des folgenden Zyklus erfolgen.
[5] Für MRT/CT-Untersuchungen ist ein Zeitfenster von ± 7 Tagen vorgesehen. MRT-/CT-Untersuchungen können zu jedem beliebigen Zeitpunkt während der Studie durchgeführt werden, wenn der Verdacht auf eine klinische Progression der Splenomegalie besteht.
[6] Die Screening-MRT/CT-Untersuchung muss innerhalb von 3 Tagen vor der Randomisierung durchgeführt werden.

Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; BAT: Best Available Therapy; CT: Computertomographie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; EoT: End of Treatment; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL 5-Dimensions; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MRT: Magnetresonanztomographie; SCR: Screening; Z: Zyklus.

2.4 Statistische Methoden

In der Studie FREEDOM2 konnten die Personen des BAT-Arms nach 6 Zyklen von je 28 Tagen (entspricht 24 Wochen) oder bei bestätigter Krankheitsprogression der Splenomegalie auf eine Behandlung mit Fedratinib wechseln. Die Behandlungszuteilung gemäß Randomisierung bleibt demzufolge maximal bis zum Ende von Zyklus 6 erhalten.

Für die Nutzenbewertung von Fedratinib gegenüber BAT werden daher die Auswertungen zum Ende von Zyklus 6 herangezogen; für das Gesamtüberleben werden zusätzlich die Auswertungen bis zum Datenschnitt 27.12.2022 dargestellt. Grundlage der Auswertung stellt der Statistische Analyseplan (SAP) in der Version 2.0 vom 07.12.2022 dar.

Analysepopulationen

- ITT-Population: Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Personen mit Gruppenzuteilung gemäß Randomisierung, unabhängig davon, welche Studienmedikation die Personen tatsächlich erhalten haben (N = 201, 100 %).

- Symptom-ITT-Population: Diese Population ist eine Teilpopulation der ITT-Population von Personen, die behandelt wurden und eine auswertbare Symptombeurteilung (d. h. TSS > 0) zu Studienbeginn und mindestens einmal nach Studienbeginn aufweisen. Diese Population wird als zusätzliche Analyse für die Symptom-Ansprechrate verwendet (N = 183, 91 %).
- Health-Related Quality of Life (HRQoL)-evaluable-Population: Die HRQoL-evaluable-Population umfasst alle randomisierten Personen, 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-evaluable-Population vor (N = 155, 77,1 %).
- Sicherheitspopulation: Umfasst alle randomisierten Personen, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben (inklusive jener Personen im BAT-Arm, die keine Behandlung oder eine Transfusion erhalten haben). Die Personen werden dem Behandlungsarm zugeordnet, dessen Behandlung sie tatsächlich erhalten haben (N = 201, 100 %).

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 Symptom-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-evaluable-Population verwendet. Die Sicherheitspopulation wurde bei allen Analysen zu UE herangezogen.

Die Symptom-ITT-Population und HRQoL-evaluable-Population werden als nicht adäquat für die Nutzenbewertung betrachtet, da Auswertungen auf Basis der ITT-Population notwendig sind.

Datenschnitte

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

Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Folgende Subgruppenanalysen waren für den primären und die wichtigen sekundären Wirksamkeitsendpunkte präspezifiziert, u. a.:

- Myelofibrose-Klassifikation: PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF
- Risikostatus: Intermediärrisiko-2 versus Hochrisiko
- ECOG-PS: 0 versus ≥ 1
- Erythrozyten-Transfusionsabhängigkeit: ja versus nein
- Milzgröße (Palpation): < 15 cm unter dem LCM versus ≥ 15 cm unter dem LCM
- Thrombozytenzahl: ≥ 50 bis < 100 × 10^9/l versus ≥ 100 × 10^9/l
- Grund für das Versagen von Ruxolitinib: refraktär oder rezidiviert versus Unverträglichkeit
- Konstitutionelle Symptome: ja oder nein
- Grad der Knochenmarkfibrose: ≤ 2 oder 3
- JAK2-Mutationsstatus: mutiert oder anders
- JAK2-/CALR-/MPL-Mutationsstatus: mutiert, dreifach negativ oder unvollständiger Test

Zu beachten ist, dass alle Subgruppenanalysen auf einer unstratifizierten Analyse beruhen (d. h. Stratifizierungsfaktoren werden nicht berücksichtigt). Es wurden keine Interaktionstests für Subgruppenanalysen vorgelegt und keine weiteren Subgruppenanalysen zu anderen Endpunkten eingereicht.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Primäre Analyse des primären Endpunkts und der sekundären wichtigen Endpunkte

A priori präspezifiziert war der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen mittels einseitigem (2,5 %), stratifizierten CMH-Tests unter Verwendung der Greenland-und-Robins-Methode zur Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren (Milzgröße gemäß Palpation, Thrombozytenzahl sowie refraktär oder rezidiviert unter einer Ruxolitinib-Behandlung oder Unverträglichkeit gegenüber einer Ruxolitinib-Behandlung).

Für das Modul 4 wurde für das Milzansprechen und die Symptomatik mittels MFSAF v4.0 das Relative Risiko mittels einseitigem (2,5 %), stratifizierten CMH-Tests zum Ende von Zyklus 6 berechnet. Studienteilnehmende mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet (NRI). Zusätzlich wurde für die Symptomatik die kontinuierliche Auswertung mittels MMRM ausgewertet. Die Auswertung für das Milzansprechen und die Symptomatik mittels MFSAF v4.0 erfolgt in der Nutzenbewertung auf Basis der ITT-Population.

Gesamtüberleben

A priori präspezifiziert wurde das Gesamtüberleben auf der Grundlage der ITT-Population mit der Kaplan-Meier-Methode analysiert.

Patientenberichtete Endpunkte (EORTC-QLQ-C30, EQ-5D VAS)

Die Auswertung der Skalen erfolgte post-hoc mittels deskriptiver Zusammenfassung der Baseline-Werte, der Werte zu jedem Beobachtungszeitpunkt und der Veränderung gegenüber Baseline zu jedem Beobachtungszeitpunkt je Behandlungsarm. Der Vergleich der beiden Behandlungsarme erfolgt mittels LS-MWD mit 95%-KI und p-Wert. Zur Bewertung der klinischen Relevanz statistisch signifikanter Unterschiede wird Hedges' g auf Basis der LS-MWD berechnet.

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Für den ergänzend dargestellten primären Endpunkt Milzansprechen wird die Auswertung aus Modul 4 als adäquat eingeschätzt und ergänzend dargestellt. Für die Symptomatik wird die kontinuierliche Auswertung mittels MMRM berichtet. Auf eine Darstellung des Relativen Risikos für die Symptomatik mittels MFSAF v4.0 wird verzichtet, da die Verbesserung von 50 % des patientenindividuellen Baseline-MFSAF-TSS-Wertes nicht als adäquate Responder-schwelle eingeschätzt wird. Darüber hinaus bezieht sich der pU in der Auswertung auf den Teil der ITT-Population, für den ein Baseline-Wert des TSS des MFSAF v4.0 von > 0 vorliegt. Dies wird als nicht adäquat angesehen. Zudem sollten gemäß Einschlusskriterien nur Patientinnen und Patienten mit einem messbaren TSS des MFSAF v4.0 (≥ 1) in die Population eingeschlossen werden (siehe Abschnitt 2.3).

Für die PRO EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-VAS wurden keine Responderanalysen eingereicht. Somit liegen nur stetige Auswertungen vor. Die Berechnungen der RLQ auf Basis der HRQoL-Population werden als nicht adäquat eingeschätzt (siehe Argumentation MFSAF) und eine eigene Berechnung auf Basis der ITT-Population (abzüglich Todesfälle) wurde vorgenommen.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie FREEDOM2 bis zum Ende von Zyklus 6

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
FREEDOM2	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Unklar[1)2)3)]	Hoch

[1)] Personen der BAT-Gruppe hatten die Möglichkeit, vor Ende von Zyklus 6 bei einem Krankheitsprogress oder nach Ende von Zyklus 6 zu Fedratinib zu wechseln. Es wird davon ausgegangen, dass nur 3 Personen (4,5 %) einen Treatment-Switch vor Zyklus 6 hatten.
[2)] Unterschiede > 10 % in Baseline-Charakteristika (Geschlecht).
[3)] Bis zum Ende von Zyklus 6 haben 38 Personen (28,4 %) im Fedratinib-Arm und 11 Personen (16,4 %) im BAT-Arm die Behandlung abgebrochen. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, zu welchem Zeitpunkt der Behandlungsabbruch erfolgte. Zudem fehlen Angaben zu den Folgetherapien für die Personen, die die Behandlung abgebrochen haben.

Abkürzungen: BAT: Best Available Therapy.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie FREEDOM2 bis Ende Zyklus 6

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Gesamtüberleben	Nein[1)]	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Milzansprechen mittels MRT/CT[2)]	Nein[3)]	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Symptomansprechen mittels MFSAF v4.0	Nein	Nein[4)]	Nein	Ja[5)]	Hoch
Unerwünschte Ereignisse	Nein[6)]	Ja	Nein	Nein	Hoch

[1)] Da es sich um einen objektiv messbaren Endpunkt handelt, resultiert kein erhöhtes Verzerrungspotential aus dem offenen Studiendesign.
[2)] Der Endpunkt wird als primärer Endpunkt der Studie ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.
[3)] Da der Endpunkt durch eine objektive Messung verblindet durch ein zentrales Bildgebungslabor durchgeführt wurde, resultiert kein erhöhtes Verzerrungspotential aus dem offenen Studiendesign.
[4)] Der pU bezieht die Auswertung auf den Teil der ITT-Population, für die ein Baseline-Wert des TSS des MFSAF v4.0 von > 0 vorliegt. Dies wird als nicht adäquat angesehen. Zudem sollten gemäß Einschlusskriterien nur Patientinnen und Patienten mit einem messbaren TSS des MFSAF v4.0 (≥ 1) in die Population eingeschlossen werden.

[5)] Hoher Anteil fehlender Werte zu Ende Zyklus 6 (Fedratinib: 33,1 %; BAT: 31,2 %) bei ähnlichem Anteil an fehlenden Werten.
[6)] Das Verzerrungspotential kann sich aufgrund unterschiedlicher Erhebungsstrategien für einzelne Auswertungen bezüglich der UE unterscheiden.

Abkürzungen: BAT: Best Available Therapy; CT: Computertomographie; ITT: Intention-to-Treat; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MRT: Magnetresonanztomographie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TSS: Gesamtsymptomscore; UE: unerwünschte Ereignisse.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Die Studie FREEDOM2 ist noch laufend. Für die Nutzenbewertung von Fedratinib nach Fristablauf liegt der Datenschnitt vom 27.12.2022 vor.

Es wurden 316 Personen gescreent, von denen letztendlich 201 in die Studie eingeschlossen wurden. Davon wurden 134 Personen dem Fedratinib-Arm und 67 Personen dem BAT-Arm randomisiert zugeordnet. Von den 67 Personen im BAT-Arm wechselten 46 Personen in den Fedratinib-Arm, davon 43 nach Abschluss von Zyklus 6. Die Nutzenbewertung basiert daher auf der Behandlungsphase bis Ende von Zyklus 6.

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

Tabelle 9: Allgemeine Angaben für die Studie FREEDOM2 (Datenschnitt: 27.12.2022)

Studie FREEDOM2	**Fedratinib**	**BAT**
ITT-Population, n (%) Sicherheitspopulation, n (%)	134 (100) 134 (100)	67 (100) 67 (100)
Personen, die die Behandlung mit Fedratinib/BAT beendet haben, n (%)	0	0
Personen, die weiterhin unter Behandlung mit Fedratinib/BAT sind, n (%)	43 (32,1)	28 (41,8)[1)]
Personen, die die Behandlung mit Fedratinib/BAT vor Zyklus 6 abbrachen, n (%)	38 (28,4)	11 (16,4)
Aufgrund von UE	10 (7,5)	3 (4,5)
Entscheidung von Prüfpersonal	7 (5,2)	1 (1,5)
Tod	6 (4,5)	1 (1,5)
Entscheidung von Patientin/Patient	5 (3,7)	3 (4,5)
Andere Gründe	5 (3,7)	1 (1,5)
Unzureichende Wirksamkeit	4 (3,0)	0
Krankheitsprogression	1 (0,7)	2 (3,0)
Personen, die vom BAT-Arm in den Fedratinib-Arm wechselten (Treatment-Switch)[2)], n (%)	-	46 (68,7)
Abschluss von 6 Behandlungszyklen	-	43 (64,2)
Krankheitsprogression der Splenomegalie	-	3 (4,5)

Studie FREEDOM2	Fedratinib	BAT
Personen, die die Behandlung mit Fedratinib/BAT abgebrochen haben, n (%)	91 (67,9)	39 (58,2)[3)]
Personen, die die Behandlung mit Fedratinib/BAT innerhalb der gesamten Beobachtungszeit abbrachen, n (%)	91 (67,9)	39 (58,2)
Aufgrund von UE	22 (24,2)	8 (20,5)
Entscheidung von Patientin/Patient	17 (18,7)	12 (30,8)
Tod	13 (14,3)	6 (15,4)
Andere Gründe	12 (13,2)	4 (10,3)
Unzureichende Wirksamkeit	12 (13,2)	2 (5,1)
Entscheidung von Prüfpersonal	9 (9,9)	3 (7,7)
Krankheitsprogression	6 (6,6)	4 (10,3)
Personen, die die Behandlung mit Fedratinib/BAT beendeten oder abbrachen und nicht während des Survival-Follow-ups beobachtet wurden, n (%)	40 (29,9)	20 (29,9)
Tod[4)]	18 (45)	8 (40)
Entscheidung von Patientin/Patient[4)]	9 (22,5)	7 (35)
Andere Gründe[4)]	10 (25,0)	4 (20)
Aufgrund von UE[4)]	3 (7,5)	1 (5)
Personen, die die Behandlung mit Fedratinib/BAT beendeten oder abbrachen und im Survival-Follow-up beobachtet wurden, n (%)	51 (38,1)	19 (28,4)
Survival-Follow-up laufend	26 (51)	10 (52,6)
Survival-Follow-up abgebrochen	25 (49)	9 (47,4)
Tod[5)]	*20 (80)*	*7 (77,8)*
Entscheidung von Patientin/Patient[5)]	*4 (16)*	*2 (22,2)*
Entscheidung von Sponsor[5)]	*1 (4,0)*	0
Beobachtungsdauer in Wochen, Median (min; max)	64,5 (2,3; 150,1)	63,7 (1,9; 146,0)
Behandlungsdauer[6)] in Wochen, Median (min; max)	43,0 (1; 151)	24,7 (1; 97)

[1)] Umfasst Personen mit Treatment-Switch im BAT-Arm. Nur 3 Personen sind zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch unter der ursprünglich randomisierten BAT-Therapie (siehe Abbildung 1).
[2)] Ein Treatment-Switch vom BAT- in den Fedratinib-Arm ist möglich nach der Beurteilung des Ansprechens zum Behandlungszyklus 6 oder vor Behandlungszyklus 6, wenn eine Progression der Splenomegalie mittels MRT/CT-Scan bestätigt wird.
[3)] Entweder BAT oder Fedratinib nach Treatment-Switch.
[4)] Prozentzahl basiert auf der Anzahl an Personen, die nicht während des Survival-Follow-ups beobachtet wurden.
[5)] Prozentzahl basiert auf der Anzahl an Personen, die während des Survival-Follow-ups beobachtet wurden, aber das Survival-Follow-up abgebrochen haben.
[6)] Behandlungsdauer = (Datum der letzten Dosis - Datum der ersten Dosis + 1)/7, unabhängig von ungeplanten Unterbrechungen. Bei Personen im BAT-Arm wird Zyklus1 Tag 1 als Datum der ersten Dosis definiert. Für das Datum der letzten Dosis (Datum des Behandlungsendes) wird das Datum des Behandlungsabbruchs verwendet, wenn die Person die Studienbehandlung ohne Crossover abbricht. Für Personen mit Treatment-Switch wird das Crossover-Datum-1 verwendet. Für laufende Personen wird das Datum des Datenschnitts verwendet.

Abkürzungen: BAT: Best Available Therapy; CT: Computertomographie; ITT: Intention-to-Treat; MRT: Magnetresonanztomographie; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Demographische und krankheitsspezifische Charakteristika

Die Charakterisierung der Studienpopulation einschließlich krankheitsspezifischer Merkmale ist Tabelle 10 zu entnehmen. 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 Personen männlich. Etwa zwei Drittel der Personen wies ein Intermediärrisiko-2 und etwa ein Drittel ein 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 Personen 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 Personen konstitutionelle Symptome (Gewichtsverlust, Nachtschweiß oder Fieber).

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

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation Studie FREEDOM2, ITT-Population (Datenschnitt: 27.12.2022)

Studie FREEDOM2 Charakterisierung der Studienpopulation	**Fedratinib N = 134**	**BAT N = 67**
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	68,7 (8,79)	67,6 (8,16)
Median (min; max)	70,0 (40; 86)	68,0 (38; 91)
Altersgruppe (Jahre), n (%)		
≤ 65 Jahre	38 (28,4)	22 (32,8)
> 65 Jahre	96 (71,6)	45 (67,2)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	75 (56,0)	30 (44,8)
Weiblich	59 (44,0)	37 (55,2)
Abstammung (genetisch), n (%)		
Weiß	106 (79,1)	58 (86,6)
Asiatisch	9 (6,7)	5 (7,5)
Indigene Bevölkerung Amerikas/Alaskas	0	1 (1,5)
Unbekannt	19 (14,2)	3 (4,5)
Region, n (%)		
Europa	119 (88,8)	59 (88,1)
Asien-Pazifik	8 (6,0)	5 (7,5)
Australien	7 (5,2)	3 (4,5)
Ethnie, n (%)		
Hispanoamerikanisch/lateinamerikanisch	8 (6,0)	3 (4,5)
Nicht-hispanoamerikanisch/lateinamerikanisch	106 (79,1)	57 (85,1)
Nicht angegeben/unbekannt	20 (14,9)	7 (10,4)
BMI (kg/m²)		
n (%)	128 (95,5)	65 (97,0)
Mittelwert (SD)	25,2 (4,2)	24,8 (3,6)
Median (min; max)	25,0 (16,8; 39,1)	24,7 (17,7; 35,3)
Krankheitsmerkmale		
MF-Krankheitstyp, n (%)		
Post-ET-MF	26 (19,4)	11 (16,4)
Post-PV-MF	33 (24,6)	21 (31,3)
PMF	75 (56,0)	35 (52,2)
Zeit seit der MF-Diagnose[1)] (Monate)		
Mittelwert (SD)	65,8 (70,8)	76,3 (75,2)
Median (min; max)	43,4 (0,0; 360,0)	57,7 (0,0; 381,5)
Risikostatus gemäß DIPSS[2)], n (%)		
Intermediate-2	102 (76,1)	51 (76,1)
Hochrisiko	30 (22,4)	16 (23,9)
Fehlend[2)]	2 (1,5)	0

Studie FREEDOM2 Charakterisierung der Studienpopulation	Fedratinib N = 134	BAT N = 67
JAK2-Mutation, n (%)		
Positiv	94 (70,1)	48 (71,6)
Negativ	33 (24,6)	16 (23,9)
Nicht getestet / fehlend	7 (5,2)	3 (4,5)
Milzvolumen[3] (ml) zu Baseline		
n (%)	132 (98,5)	67 (100)
Mittelwert (SD)	2.917 (1.512)	2.810 (1.552)
Median (min; max)	2.622 (498; 8.909)	2.693 (383; 8.515)
Tastbare Milzgröße (cm) zu Baseline		
Mittelwert (SD)	16,1 (7,65)	15,9 (7,83)
Median (min; max)	16,0 (5,0; 37,0)	15,0 (4,0; 40,0)
Tastbare Milzgröße, n (%) zu Baseline		
< 15 cm unter dem LCM	59 (44,0)	28 (41,8)
≥ 15 cm unter dem LCM	75 (56,0)	39 (58,2)
Total Symptom Score (TSS) des MFSAF v4.0[4]		
n (%)	129 (96,3)	65 (97,0)
Mittelwert (SD)	28,6 (16,3)	31,1 (17,3)
Median (min; max)	27,0 (0,0; 70,0)	31,0 (1,0; 66,0)
Konstitutionelle Symptome[5][6], n (%)		
Ja	84 (62,7)	42 (62,7)
Nein	50 (37,3)	25 (37,3)
Grad der Knochenmarkfibrose, n (%)		
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)
ECOG-PS, n (%)		
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)
Hämatologische und transfusionsbezogene Charakteristika		
Hämoglobin, g/dl[5]		
Mittelwert (SD)	9,5 (1,64)	9,6 (1,58)
Median (min; max)	9,3 (5,7; 14,4)	9,4 (6,5; 14,0)
Leukozytenzahl, × 10^9/l		
Mittelwert (SD)	24,6 (36,0)	20,8 (28,1)
Median (min; max)	13,1 (1,7; 307,9)	11,7 (1,7; 146,5)
Thrombozytenzahl, × 10^9/l[5]		
n (%)	129 (96,3)	64 (95,5)
Mittelwert (SD)	193,2 (219,2)	161,8 (150,8)
Median (min; max)	124,0 (30,0; 1715,0)	117,0 (29,0; 846,0)
Blasten im peripheren Blut ≥ 1 %[5], n (%)		
Ja	82 (61,2)	41 (61,2)
Nein	51 (38,1)	25 (37,3)
Fehlend	1 (0,7)	1 (1,5)

Studie FREEDOM2 Charakterisierung der Studienpopulation	Fedratinib N = 134	BAT N = 67
eGFR, ml/min/1,73 m²		
Mittelwert (SD)	71,0 (22,1)	76,0 (19,4)
Median (min; max)	69,1 (24,6; 175,3)	73,9 (39,9; 124,2)
Leberfunktion zu Baseline[7], n (%)		
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
Erythrozyten-Transfusionsabhängigkeit[8], n (%)		
Ja	29 (21,6)	11 (16,4)
Nein	105 (78,4)	56 (83,6)
Vorherige Ruxolitinib-Behandlung		
Personen mit Ruxolitinib-Exposition ≥ 3 Monate mit unzureichendem Ansprechen[9], n (%)		
Ja	111 (82,8)	55 (82,1)
Nein	23 (17,2)	12 (17,9)
Vorherige Ruxolitinib-Behandlung für ≥ 28 Tage, die eine RBC-Transfusion erforderte[10], n (%)		
Ja	42 (31,3)	15 (22,4)
Nein	92 (68,7)	52 (77,6)
Vorherige Ruxolitinib-Behandlung für ≥ 28 Tage, die UE Grad ≥ 3 zur Folge hatte[11], n (%)		
Ja	53 (39,6)	27 (40,3)
Nein	81 (60,4)	40 (59,7)

[1] Zeit seit Myelofibrose-Diagnose = (Datum der Unterschrift der ICF − Datum der Myelofibrose-Diagnose + 1) / 30,4167

[2] DIPSS (Dynamic International Scoring System) verwendet klinische Parameter zur Prognoseabschätzung und unterscheidet 4 Risikogruppen (low, intermediate-1, intermediate-2, high risk): Alter (Jahre), Leukozyten (x 109/L), Hb (g/dl), Periphere Blasten (%), Konstitutionelle Symptome.

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

[4] Die Personen bewerten den Schweregrad jedes Symptoms mittels MFSAF v4.0, welches am schlimmsten war, bezogen auf die letzten 7 Tage. Die Personen 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.

[5] Ein klinischer Parameter des DIPPS.

[6] Konstitutionelle Symptome waren > 10 % Gewichtsverlust innerhalb von 6 Monaten, Nachtschweiß und Fieber unbekannten Ursprungs > 37,5 °C.

[7] 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.

[8] Die Erythrozyten-Transfusionsabhängigkeit zu Baseline wurde gemäß den überarbeiteten IWG-MRT-Kriterien 2013 definiert [16].

[9] Diese Kategorie umfasst sowohl rezidivierende als auch refraktäre Erkrankungen.

[10] RBC-Transfusion von mindestens 2 Einheiten pro Monat für 2 Monate.

[11] UE umfassen: Thrombozytopenie, Anämie, Hämatome und/oder Blutungen.

Abkürzungen: AST: Aspartat-Aminotransferase; BAT: Best Available Therapy; BMI: Body Mass Index; CT: Computertomographie; DIPSS: Dynamic International Prognostic Scoring System; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; Hb: Hämoglobin; ICF: Einverständniserklärung; ITT: Intention-to-Treat; IWG-MRT: International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment; JAK: Janus-assoziierte Kinase; LCM: Linker Rippenbogen; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MRT: Magnetresonanztomographie; PMF: Primäre Myelofibrose; Post-ET-MF: Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose; Post-PV-MF: Post-Polycythaemia-Vera-Myelofibrose; RBC: Rote Blutkörperchen; SD: Standardabweichung; TSS: Gesamtsymptomscore; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Oberer Normwert.

Behandlungen im BAT-Arm der Studie FREEDOM2

Die Personen des Fedratinib-Arms erhielten 400 mg Fedratinib (oral einmal täglich). Die Behandlung im BAT-Arm umfasste jede vom ärztlichen Prüfpersonal gewählte Behandlung (nähere Informationen siehe Tabelle 4). Die Personen im BAT-Arm erhielten die in Tabelle 11 aufgeführten Arzneimittel bzw. Behandlungen.

Tabelle 11: Behandlung im BAT-Arm für die Studie FREEDOM2 (Datenschnitt: 27.12.2022)

Studie FREEDOM2 **Behandlung/Arzneimittel**	**BAT** n (%)
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

Protokollabweichungen

Relevante Protokollabweichungen wurden bei 61 von 134 Personen (45,5 %) im Fedratinib-Arm und bei 41 von 67 Personen (61,2 %) im BAT-Arm registriert. Die am häufigsten aufgetretene Protokollabweichung umfasste die nicht ausgefüllten oder fehlerhaft ausgefüllten MFSAF-Fragebögen (Fedratinib-Arm: 75,4 %, BAT-Arm: 87,8 %). Insgesamt ergeben sich auf dieser Grundlage keine für die Nutzenbewertung relevanten verzerrenden Aspekte.

Begleitmedikation

In der Studie erhielten jeweils etwa 99 % der Personen im Fedratinib-Arm und BAT-Arm mindestens eine Begleitmedikation (siehe Tabelle 12). Begleitmedikamente wurden gezählt von der ersten Einnahme der Studienbehandlung bis zur letzten Studienbehandlung + 30 Tage. Die Angaben zu den Begleitmedikationen in Tabelle 12 umfassen den gesamten Studienzeitraum bis zum Datenschnitt 27.12.2022. Angaben bis zum Ende von Zyklus 6 liegen nicht vor. Es zeigte sich ein Unterschied von mehr als 10 % zwischen den Behandlungsarmen für die Einnahme von Vitamin B1, pur und in Kombination mit Vitamin B6 und B12 (Fedratinib: 64,9 %; BAT: 52,2 %), Thiamin (Fedratinib: 41,0 %; BAT: 25,4 %), Mittel gegen Gicht

(Fedratinib: 46,3 %; BAT: 61,2 %), Medikamente gegen Magengeschwüre und die gastroösophageale Refluxkrankheit (Fedratinib: 45,5 %; BAT: 56,7 %), Antiemetika und Antiepileptika (Fedratinib: 50,0 %; BAT: 28,4 %), Ondansetron (Fedratinib: 41,0 %; BAT: 23,9 %), Prednisolon (Fedratinib: 15,7 %; BAT: 4,5 %), Furosemid (Fedratinib: 39,6 %; BAT: 29,9 %), Andere Analgetika und Antipyretika (Fedratinib: 31,3 %; BAT: 49,3 %), Paracetamol (Fedratinib: 29,1 %; BAT: 38,8 %), Antipropulsiva (Fedratinib: 33,6 %; BAT: 20,9 %), Loperamid (Fedratinib: 26,1 %; BAT: 13,4 %) und Andere Beta-Lactam-Antibiotika (Fedratinib: 17,2 %; BAT: 31,3 %).

Anhand der Angaben kann nicht abgeschätzt werden, ob die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bereits während der ersten 6 Behandlungszyklen bestanden.

Tabelle 12: Begleitmedikation bei mindestens 15 % der Studienpopulation in der Studie FREEDOM2 über den gesamten Studienzeitraum; ITT-Population (Datenschnitt: 27.12.2022)

Studie FREEDOM2 **Begleitmedikationen** ATC PT	**Fedratinib** **N = 134** n (%)	**BAT** **N = 67** n (%)
Jegliche Begleitmedikation[1)]	132 (98,5)	66 (98,5)
Vitamin B1, pur und in Kombination mit Vitamin B6 und B12	87 (64,9)	35 (52,2)
Thiamin	55 (41,0)	17 (25,4)
Thiamine Hydrochlorid	23 (17,2)	11 (16,4)
Virusimpfstoffe	70 (52,2)	36 (53,7)
Tozinameran	51 (38,1)	20 (29,9)
Mittel gegen Gicht	62 (46,3)	41 (61,2)
Allopurinol	58 (43,3)	36 (53,7)
Medikamente gegen Magengeschwüre und die gastroösophageale Refluxkrankheit	61 (45,5)	38 (56,7)
Pantoprazol	23 (17,2)	13 (19,4)
Omeprazol	17 (12,7)	14 (20,9)
Antithrombotische Mittel	59 (44,0)	30 (44,8)
Acetylsalicylsäure	35 (26,1)	18 (26,9)
Antiemetika	67 (50,0)	19 (28,4)
Ondansetron	55 (41,0)	16 (23,9)
Kortikosteroide zur systemischen Anwendung	49 (36,6)	27 (40,3)
Prednisolon	21 (15,7)	3 (4,5)
Hochdosierte Diuretika	55 (41,0)	21 (31,3)
Furosemid	53 (39,6)	20 (29,9)
Andere Analgetika und Antipyretika	42 (31,3)	33 (49,3)
Paracetamol	39 (29,1)	26 (38,8)
Betablocker	46 (34,3)	21 (31,3)
Opioide	37 (27,6)	23 (34,3)
Antipropulsiva	45 (33,6)	14 (20,9)
Loperamid	35 (26,1)	9 (13,4)
Alle anderen therapeutischen Produkte	38 (28,4)	16 (23,9)
Deferasirox	23 (17,2)	9 (13,4)

Studie FREEDOM2 Begleitmedikationen ATC PT	Fedratinib N = 134 n (%)	BAT N = 67 n (%)
Direkt wirkende Virostatika	32 (23,9)	20 (29,9)
Beta-Lactam-Antibiotika, Penicilline	31 (23,1)	20 (29,9)
Lipidmodifikatoren, einfach	35 (26,1)	16 (23,9)
Andere Beta-Lactam-Antibiotika	23 (17,2)	21 (31,3)
Vitamin B12 und Folsäure	27 (20,1)	15 (22,4)
Folsäure	23 (17,2)	15 (22,4)
Mittel gegen Verstopfung	26 (19,4)	15 (22,4)
Propulsiva	23 (17,2)	13 (19,4)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	22 (16,4)	13 (19,4)
Andere Antianämiepräparate	21 (15,7)	13 (19,4)
Vitamin A und D, einschl. Kombinationen der beiden	18 (13,4)	15 (22,4)
Hypnotika und Sedativa	15 (11,2)	13 (19,4)
Schilddrüsenpräparate	15 (11,2)	11 (16,4)

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

Abkürzungen: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; BAT: Best Available Therapy; ITT: Intention-to-Treat; PT: Preferred Term.

Folgetherapien

Angaben zu Folgetherapien von Personen, die die Behandlung mit Fedratinib oder BAT abbrachen, liegen nicht vor.

3.2 Mortalität

In der Studie FREEDOM2 verstarben bis zum Ende von Zyklus 6 im Fedratinib-Arm 13 Personen (9,7 %) und im BAT-Arm 3 Personen (4,5 %). Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Angaben zu Zensierungsgründen und deren Häufigkeit liegen bis zum Ende von Zyklus 6 nicht vor.

Tabelle 13: Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Studie FREEDOM2, ITT-Population, Datenschnitt: 27.12.2022

Studie FREEDOM2 Gesamtüberleben	Fedratinib N = 134	BAT N = 67
Bis Ende Zyklus 6		
Tod[1)], n (%)	13 (9,70)	3 (4,47)
Zensierungen[2)], n (%)	121 (90,3)	64 (95,5)
Mediane Beobachtungsdauer, Monate (min; max)	k. A.	k. A.
Mediane Überlebenszeit, Monate [95%-KI]	k. A.	k. A.
RR [95%-KI][3)]; p-Wert[4)]	2,24 [0,66; 7,53]; 0,19	

Studie FREEDOM2 Gesamtüberleben	Fedratinib N = 134	BAT N = 67
Gesamter Studienzeitraum bis Datenschnitt[5,6] (ergänzend dargestellt)		
Tod, n (%)	43 (32,1)	18 (26,9)
Zensierungen[2], n (%)	91 (67,9)	49 (73,1)
Mediane Beobachtungsdauer, Monate (min; max)	64,5 (2,3; 150,1)	63,7 (1,9; 146,0)
Mediane Überlebenszeit, Monate [95%-KI]	n. e. [112,6; n. e.]	124,6 [98,9; n. e.]
HR [95%-KI]; p-Wert		k. A.

[1] Zeitraum für Erfassung von Todesfällen: Randomisierung bis zum Ende von Zyklus 6 (≥ 24 Wochen).
[2] Angaben zu den Zensierungsgründen liegen nicht vor (z. B. Anzahl an Personen Lost to Follow-up).
[3] Mantel-Haenszel-Methode geschätztes RR, stratifiziert (nach IRT) nach Milzgröße gemäß Palpation, Thrombozytenzahl sowie refraktär oder rezidiviert unter einer Ruxolitinib-Behandlung versus Unverträglichkeit gegenüber einer Ruxolitinib-Behandlung.
[4] KI und p-Wert mittels Normalapproximation berechnet.
[5] Umfasst Behandlungszeitraum + Crossover-Behandlungszeitraum + Follow-up-Zeitraum.
[6] Das Verzerrungspotential für das Gesamtüberleben zum Datenschnitt 27.12.2022 wird als hoch bewertet, da ein Großteil der Personen im BAT-Arm (68,7 %) einen Treatment-Switch in den Fedratinib-Arm hatten. Zudem bestehen Unklarheiten, ob Kriterien für einen Treatment-Switch nach Ende von Zyklus 6 vorliegen mussten und ob die Treatment Policy Strategie dem Versorgungskontext entspricht.

Abkürzungen: BAT: Best Available Therapy; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; RR: Relatives Risiko

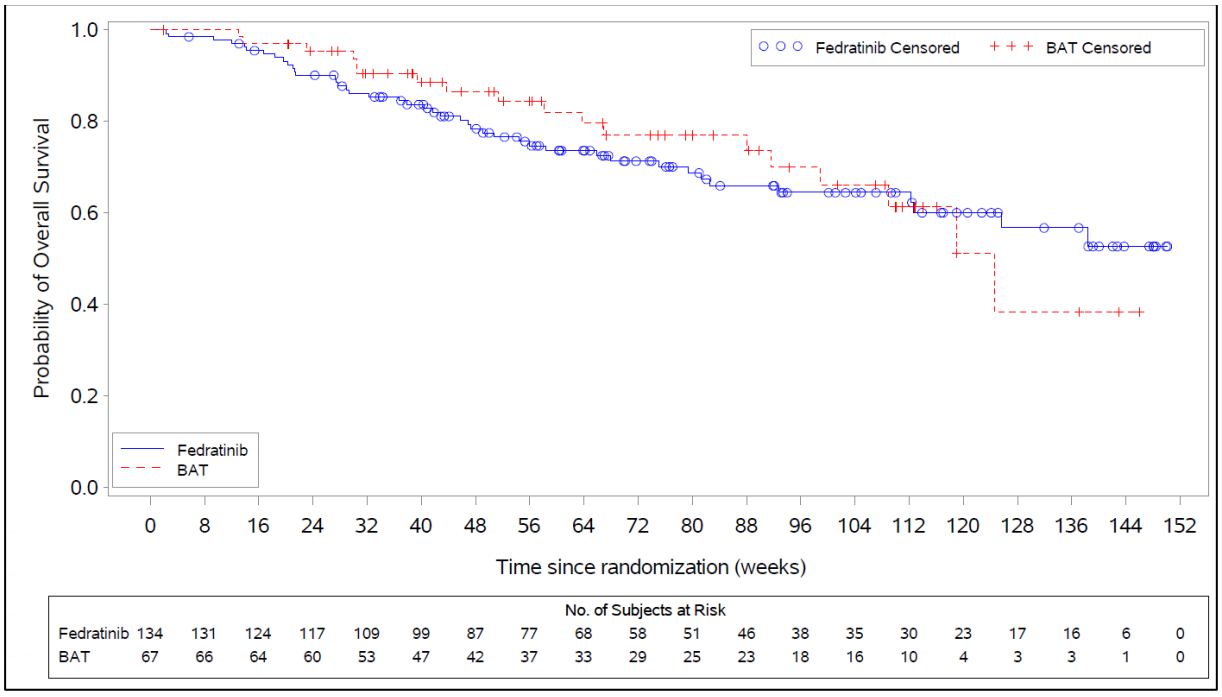

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben; Studie FREEDOM2, ITT-Population (Datenschnitt: 27.12.2022) [13].

3.3 Morbidität

3.3.1 Milzansprechen mittels MRT/CT (ergänzend dargestellt)

Tabelle 14: Responderanalyse zum Milzansprechen ≥ 35 % gemäß MRT/CT in der Studie FREEDOM2, ITT-Population, Datenschnitt: 27.12.2022

Studie FREEDOM2 Milzansprechen ≥ 35 % gemäß MRT/CT bis zum Ende von Zyklus 6 (ergänzend dargestellt)	**Fedratinib N = 134**	**BAT N = 67**
Personen mit Ereignis, n (%)	48 (35,8)	4 (5,97)
Personen ohne Ereignis[1)], n (%)	86 (64,2)	63 (94,0)
RR [95%-KI][2)]; p-Wert[3)]	5,86 [2,21; 15,52]; 0,0004	

[1)] Personen mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet (NRI). Zensierungsgründe wie bspw. fehlende Wert zu Baseline etc. wurden nicht eingereicht.
[2)] Mantel-Haenszel-Methode geschätztes RR, stratifiziert (nach IRT) nach Milzgröße gemäß Palpation, Thrombozytenzahl sowie refraktär oder rezidiviert unter einer Ruxolitinib-Behandlung versus Unverträglichkeit gegenüber einer Ruxolitinib-Behandlung.
[3)] KI und p-Wert mittels Normalapproximation berechnet.

Abkürzungen: BAT: beste verfügbare Therapie; CT: Computertomographie; KI: Konfidenzintervall; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-Treat; MRT: Magnetresonanztomographie; RR: Relatives Risiko

3.3.2 Symptomansprechen mittels MFSAF

Bei der prädefinierten Responderanalyse zum MFSAF-TSS wurde als Responsekriterium eine Reduktion um mindestens 50 % des TSS-Baselinewerts festgelegt. Es ist unklar, für welchen Anteil der Responder dieser Analyse eine Reduktion um 50 % des TSS-Baselinewerts eine spürbare Veränderung darstellt. Dies ist unter anderem vom Baselinewert abhängig. Folglich wurde für die Nutzenbewertung die kontinuierliche Auswertung für den MFSAF-TSS zu Zyklus 6 dargestellt (siehe Tabelle 15).

Die Anzahl an Personen in der Analyse in Bezug auf die ITT-Population lag zu Zyklus 6 knapp unter 70 %. Da in beiden Behandlungsarmen ein ähnlicher Anteil an fehlenden Werten vorliegt, erfolgt dennoch eine Darstellung der Ergebnisse. Der TSS des MFSAF v4.0 verringert sich bis zum Ende von Zyklus 6 im Fedratinib-Arm im Mittel (LS-Mean) um 6,0 Punkte gegenüber Baseline, während er sich im BAT-Arm um 0,9 Punkte verringert. Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Fedratinib vor (LS-MWD [95%-KI]: −5,1 [−8,97; −1,22]). Ein p-Wert und ein Hedges' g wurden vom pU nicht eingereicht.

Tabelle 15: Ergebnisse zur Veränderung des Symptomansprechens mittels MFSAF v4.0 in der Studie FREEDOM2, ITT-Population mit Baseline-TSS > 0, Datenschnitt: 27.12.2022

Studie FREEDOM2 Veränderung im TSS (MFSAF 4.0)[1)] ≥ 50 % bis zum Ende von Zyklus 6	**Fedratinib N = 134**	**BAT N = 67**
Baseline n (%)[2)] Mittelwert (SD)	 126 (94,0) 29,3 (15,9)	 65 (97,0) 31,1 (17,3)
Zyklus 6 n (%)[2)] Mittelwert (SD)	 81 (66,9) 16,6 (13,7)	 44 (68,8) 20,9 (13,3)

Studie FREEDOM2 Veränderung im TSS (MFSAF 4.0)[1] ≥ 50 % bis zum Ende von Zyklus 6	Fedratinib N = 134	BAT N = 67
Veränderung von Baseline zu Zyklus 6 n (%) LS-Mean [95%-KI][3]	 81 (66,9) -6,0 [-10,54; -1,45]	 44 (68,8) -0,9 [-6,17; 4,36]
LS-Mean Difference [95%-KI][3]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]	-5,1 [-8,97; -1,22]; k. A. k. A.	

[1] MFSAF v4.0 besteht aus 7 Items, welche auf einer 11-stufigen numerischen Skala von 0 (nicht vorhanden) bis 10 (schlimmst vorstellbar) bewertet werden. Der MFSAF-TSS wird anschließend als Summe der individuellen Punktzahlen der 7 Items berechnet und kann einen Wertebereich zwischen 0 und 70 annehmen, wobei ein höherer MFSAF-TSS-Wert für eine schwerere Symptomatik spricht.

[2] Berechnung erfolgt auf Basis der ITT-Population abzüglich der Todesfälle bis Ende Zyklus 6 (Fedratinib: n = 13; BAT: n = 3).

[3] 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 kategorielle 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; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; SD: Standardabweichung; TSS: Gesamtsymptomscore.

3.3.3 Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS

Für die Studie FREEDOM2 wird auf eine Darstellung der Ergebnisse der kontinuierlichen Auswertung verzichtet. Grund hierfür ist die schlechte Rücklaufquote zum Ende von Zyklus 6 (Fedratinib: 61,9 %; BAT: 65,6 % jeweils bezogen auf die ITT-Population abzüglich von Todesfällen). Die Rücklaufquoten scheinen bis Zyklus 4 adäquat zu sein, jedoch liegen hierfür keine vergleichenden Analysen zwischen den Studienarmen vor, sondern lediglich die Veränderung zu Baseline je Studienarm. Responderanalysen mit einer Responseschwelle von 15 % wurden nicht eingereicht.

3.3.4 Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30

Für die Studie FREEDOM2 wird auf eine Darstellung der Ergebnisse der kontinuierlichen Auswertung verzichtet. Der Grund hierfür sind die schlechten Rücklaufquoten zum Ende von Zyklus 6 (Fedratinib: 62,8 %; BAT: 65,6 % jeweils bezogen auf die ITT-Population abzüglich von Todesfällen). Die Rücklaufquoten scheinen bis Zyklus 4 adäquat zu sein, jedoch liegen hierfür keine vergleichenden Analysen zwischen den Studienarmen vor, sondern lediglich die Veränderung zu Baseline je Studienarm. Responderanalysen mit einer Responseschwelle von 15 % wurden von Seiten des pU nicht eingereicht.

3.4 Lebensqualität

Siehe Kapitel 3.3.4

3.5 Sicherheit

Die Auswertungen zur Sicherheit bis zum Ende von Zyklus 6 beziehen sich auf die Sicherheitspopulation (N = 201). Alle UE wurden innerhalb der Studienlaufzeit sowie bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation erhoben. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer für UE bis zum Ende von Zyklus 6 konnten nicht identifiziert werden. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen nicht wesentlich unterscheidet, weshalb die Angabe des Relativen Risikos (RR) als adäquat erscheint. Es fehlen ebenfalls Angaben zur medianen Behandlungsdauer.

In Tabelle 16 ist die Zusammenfassung der UE zum Ende von Zyklus 6 dargestellt. Für UE CTCAE-Grad ≥ 3 zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Fedratinib gegenüber BAT.

Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die UE-Erfassung eingingen.

Tabelle 16: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in der Studie FREEDOM2 bis zum Ende von Zyklus 6, Sicherheitspopulation, Datenschnitt: 27.12.2022

Studie FREEDOM2 **Personen mit mindestens einem …**	**Fedratinib[1)]** **N = 134** n (%)	**BAT[1)]** **N = 67** n (%)	**RR [95%-KI][2)]; p-Wert[3)]**
UE (ergänzend dargestellt)	132 (98,51)	65 (97,01)	-
UE CTCAE-Grad[4)] ≥ 3	89 (66,4)[5)]	29 (43,3)	1,53 [1,14; 2,05]; 0,005
SUE	46 (34,3)[6)]	16 (23,9)	1,45 [0,90; 2,35]; 0,13
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	13 (9,70)	4 (5,97)	1,58 [0,54; 4,62]; 0,40

[1)] Sicherheitspopulation: Umfasst alle randomisierten Personen, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben (inklusive jener Personen im BAT-Arm, die keine Behandlung oder eine Transfusion erhalten haben).

[2)] Mit der Mantel-Haenszel-Methode geschätztes RR, stratifiziert (nach IRT) nach Milzgröße gemäß Palpation, Thrombozytenzahl sowie refraktär oder rezidiviert unter einer Ruxolitinib-Behandlung versus Unverträglichkeit gegenüber einer Ruxolitinib-Behandlung.

[3)] KI und p-Wert mittels Normalapproximation berechnet.

[4)] CTCAE Version 5.0.

[5)] Inkonsistente Angaben zwischen Modul 4 und Studienunterlagen. Gemäß Studienbericht waren es 88 Personen im Fedratinib-Arm.

[6)] Inkonsistente Angaben zwischen Modul 4 und Studienunterlagen. Gemäß Studienbericht waren es 44 Personen im Fedratinib-Arm.

Abkürzungen: BAT: Best Available Therapy; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

<u>Unerwünschte Ereignisse</u>

UE jeglichen Schweregrads, die bei ≥ 10 % der Personen in mindestens einem Studienarm auftraten, sind in Tabelle 17 dargestellt. Effektschätzer wurden nicht eingereicht.

Tabelle 17: UE mit Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie FREEDOM2, bis zum Ende von Zyklus 6, Sicherheitspopulation, Datenschnitt: 27.12.2022

Studie FREEDOM2 **MedDRA-Systemorganklasse**[1)] Preferred Term	**Fedratinib** **N = 134**[2)] n (%)	**BAT** **N = 67**[2)] n (%)	**RR [95%-KI]; p-Wert**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**95 (70,9)**	**32 (47,8)**	**k. A.**
Diarrhö	56 (41,8)	2 (3,0)	k. A.
Übelkeit	49 (36,6)	10 (14,9)	k. A.
Abdominalschmerzen	12 (9,0)	9 (13,4)	k. A.
Obstipation	28 (20,9)	6 (9,0)	k. A.
Erbrechen	21 (15,7)	3 (4,5)	k. A.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**60 (44,8)**	**29 (43,3)**	**k. A.**
Fatigue	7 (5,2)	8 (11,9)	k. A.
Fieber	10 (7,5)	7 (10,4)	k. A.
Asthenie	23 (17,2)	15 (22,4)	k. A.
Ödem peripher	20 (14,9)	7 (10,4)	k. A.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**35 (26,1)**	**26 (38,8)**	**k. A.**
Erkrankungen des Nervensystems	**25 (18,7)**	**12 (17,9)**	**k. A.**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**69 (51,5)**	**34 (50,7)**	**k. A.**
Thrombozytopenie	36 (26,9)	11 (16,4)	k. A.
Anämie	52 (38,8)	23 (34,3)	k. A.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**29 (21,6)**	**13 (19,4)**	**k. A.**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**51 (38,1)**	**13 (19,4)**	**k. A.**
Appetit vermindert	12 (9,0)	8 (11,9)	k. A.
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**38 (28,4)**	**16 (23,9)**	**k. A.**
Untersuchungen	**53 (39,6)**	**9 (13,4)**	**k. A.**
Vitamin B1 erhöht	14 (10,4)	1 (1,5)	k. A.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	**34 (25,4)**	**17 (25,4)**	**k. A.**
Pruritus	13 (9,7)	7 (10,4)	k. A.
Nächtliches Schwitzen	5 (3,7)	7 (10,4)	k. A.
Gefäßerkrankungen	**16 (11,9)**	**7 (10,4)**	**k. A.**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	**28 (20,9)**	**4 (6,0)**	**k. A.**
Psychiatrische Erkrankungen	**15 (11,2)**	**6 (9,0)**	**k. A.**

[1)] MedDRA Version 25.1.

[2)] Sicherheitspopulation: Umfasst alle randomisierten Personen, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben (inklusive jener Personen im BAT-Arm, die keine Behandlung oder eine Transfusion erhalten haben).

Abkürzungen: BAT: Best Available Therapy; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Gemeinsamer Bundesausschuss

Schwere UE

Schwere UE (UE mit NCI-CTCAE-Grad ≥ 3) bis zum Ende von Zyklus 6 sind in Tabelle 18 dargestellt. Effektschätzer wurden nicht eingereicht.

Tabelle 18: Schwere UE (Grad 3 oder höher), die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie FREEDOM2, bis zum Ende von Zyklus 6, Sicherheitspopulation, Datenschnitt: 27.12.2022

Studie FREEDOM2 **MedDRA-Systemorganklasse**[1)] Preferred Term	**Fedratinib** **N = 134**[2)] n (%)	**BAT** **N = 67**[2)] n (%)	**RR [95%-KI];** **p-Wert**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**55 (41,0)**	**19 (28,4)**	**k. A.**
Anämie	37 (27,6)	13 (19,4)	k. A.
Thrombozytopenie[3)]	27 (20,1)	4 (6,0)	k. A.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**17 (12,7)**	**2 (3,0)**	**k. A.**
Hyperkaliämie	8 (6)	0	k. A.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	**17 (12,7)**	**1 (1,5)**	**k. A.**
Akutes Nierenversagen	7 (5,2)	0	k. A.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**11 (8,2)**	**0**	**k. A.**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**11 (8,2)**	**6 (9)**	**k. A.**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**9 (6,7)**	**3 (4,5)**	**k. A.**
Herzerkrankungen	**7 (5,2)**	**1 (1,5)**	**k. A.**

[1)] MedDRA Version 25.1., CTCAE Version 5.0.
[2)] Sicherheitspopulation: Umfasst alle randomisierten Personen, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben (inklusive jener Personen im BAT-Arm, die keine Behandlung oder eine Transfusion erhalten haben).
[3)] AESI.

Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; BAT: Best Available Therapy; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwerwiegende UE

Schwerwiegende UE, die bei ≥ 5 % der Personen in mindestens einem Studienarm auftraten, sind in Tabelle 19 dargestellt. Effektschätzer wurden von Seiten des pU nicht eingereicht.

Tabelle 19: Schwerwiegende UE, die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie FREEDOM2, bis zum Ende von Zyklus 6, Sicherheitspopulation, Datenschnitt: 27.12.2022

Studie FREEDOM2 **MedDRA-Systemorganklasse**[1)] Preferred Term	**Fedratinib** **N = 134**[2)] n (%)	**BAT** **N = 67**[2)] n (%)	**RR [95%-KI];** **p-Wert**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**10 (7,5)**	**0 (0,0)**	**k. A.**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**9 (6,7)**	**3 (4,5)**	**k. A.**
Anämie	8 (6,0)	0	k. A.

Studie FREEDOM2 MedDRA-Systemorganklasse[1)] Preferred Term	Fedratinib N = 134[2)] n (%)	BAT N = 67[2)] n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**9 (6,7)**	**7 (10,4)**	**k. A.**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	**9 (6,7)**	**1 (1,5)**	**k. A.**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**7 (5,2)**	**2 (3,0)**	**k. A.**

[1)] MedDRA Version 25.1., CTCAE Version 5.0.

[2)] Sicherheitspopulation: Umfasst alle randomisierten Personen, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben (inklusive jener Personen im BAT-Arm, die keine Behandlung oder eine Transfusion erhalten haben).

Abkürzungen: BAT: Best Available Therapy; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

A priori wurden folgende AESI präspezifiziert: Anämie mit NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 (Angabe gemäß Modul 4, nicht präspezifiziert im Studienprotokoll), Herzinsuffizienz oder Kardiomyopathie, Thrombozytopenie mit NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 (Angabe gemäß Modul 4, nicht präspezifiziert im Studienprotokoll), Thiaminwerte unterhalb des Normbereichs mit oder ohne Anzeichen oder Symptome einer Wernicke-Enzephalopathie, Enzephalopathie, einschließlich Wernicke-Enzephalopathie oder Verdachtsfällen von Wernicke-Enzephalopathie, in Verbindung mit Thiaminwerten unterhalb des Normbereichs, Erhöhung von ALT, 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 und Progression zu AML. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 20 dargestellt.

Tabelle 20: UE von besonderem Interesse in der Studie FREEDOM2, bis zum Ende von Zyklus 6, Sicherheitspopulation, Datenschnitt: 27.12.2022

Studie FREEDOM2 MedDRA-Systemorganklasse[1)] Preferred Term	Fedratinib N = 134[2)] n (%)	BAT N = 67[2)] n (%)	RR [95%-KI][3)]; p-Wert[4)]
Anämie mit NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4			
Schwere UE (Grad ≥ 3)	38 (28,4)	13 (19,4)	k. A.
SUE	18 (13,4)	2 (3,0)	k. A.
Herzinsuffizienz oder Kardiomyopathie			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	28 (20,9)	8 (11,9)	1,80 [0,88; 3,70]; 0,11
Schwere UE (Grad ≥ 3)	6 (4,5)	1 (1,5)	k. A.
SUE	5 (3,7)	1 (1,5)	k. A.
Thrombozytopenie mit NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4			
Schwere UE (Grad ≥ 3)	27 (20,1)	4 (6,0)	3,48 [1,30; 9,28]; 0,01
SUE	k. A.	k. A.	k. A.

Studie FREEDOM2 MedDRA-Systemorganklasse[1)] Preferred Term	Fedratinib N = 134[2)] n (%)	BAT N = 67[2)] n (%)	RR [95%-KI][3)]; p-Wert[4)]
Thiaminwerte unterhalb des Normbereichs mit oder ohne Anzeichen oder Symptome einer Wernicke-Enzephalopathie			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	23 (17,2)[5)]	2 (3,0)	5,52 [1,35; 22,64]; 0,02
Schwere UE (Grad ≥ 3)	1 (0,7)	0 (0,0)	k. A.
SUE	2 (1,5)	0 (0,0)	k. A.
Enzephalopathie, einschließlich Wernicke-Enzephalopathie oder Verdachtsfälle von Wernicke-Enzephalopathie, in Verbindung mit Thiaminwerten unterhalb des Normbereichs			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	18 (13,4)	2 (3,0)	4,54 [1,07; 19,17]; 0,04
Schwere UE (Grad ≥ 3)	2 (1,5)	0 (0,0)	k. A.
SUE	1 (0,7)	0 (0,0)	k. A.
Erhöhung von ALT, AST oder Bilirubin im Blut mit NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 oder Hepatotoxizität			
Schwere UE (Grad ≥ 3)	7 (5,2)	0 (0,0)	k. A.
SUE	3 (2,2)	0 (0,0)	k. A.
Neue Malignität			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	7 (5,2)	3 (4,5)	1,29 [0,31; 5,28]; 0,73
Schwere UE (Grad ≥ 3)	2 (1,5)	0 (0,0)	k. A.
SUE	2 (1,5)	1 (1,5)	k. A.
Hyperamylasämie oder Hyperlipasämie mit NCI-CTCAE-Grad 3 oder 4 oder Pankreatitis			
Schwere UE (Grad ≥ 3)	4 (3,0)	0 (0,0)	k. A.
SUE	1 (0,7)	0 (0,0)	k. A.

[1)] MedDRA Version 25.1., CTCAE Version 5.0.

[2)] Sicherheitspopulation: Umfasst alle randomisierten Personen, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben (inklusive jener Personen im BAT-Arm, die keine Behandlung oder eine Transfusion erhalten haben).

[3)] Mit der Mantel-Haenszel-Methode geschätztes RR, stratifiziert (nach IRT) nach Milzgröße gemäß Palpation, Thrombozytenzahl sowie refraktär oder rezidiviert unter einer Ruxolitinib-Behandlung versus Unverträglichkeit gegenüber einer Ruxolitinib-Behandlung.

[4)] KI und p-Wert mittels Normalapproximation berechnet.

[5)] Inkonsistente Angaben zwischen Modul 4 und Studienunterlagen. Gemäß Studienbericht waren es 22 Personen im Fedratinib-Arm.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BAT: Best Available Therapy; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IRT: Interactive Response Technology; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institute; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

Gemäß Zulassung wird Fedratinib (Inrebic®) angewendet zur Behandlung bei krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit primärer Myelofibrose (PMF), Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose (Post-PV-MF) oder Post-Essentieller Thrombozythämie-Myelofibrose (Post-ET-MF), die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden [4]. Die Erteilung der Zulassung durch die EMA (European Medicines Agency) erfolgte am 8. Februar 2021 [6]. Die empfohlene, zugelassene Anfangsdosis beträgt 400 mg einmal täglich als orale Applikation. Die Behandlung kann fortgeführt werden, solange die Studienteilnehmenden klinischen Nutzen daraus ziehen. Dosisanpassungen sollten bei hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitäten in Betracht gezogen werden. Personen, die vor Beginn der Fedratinib-Behandlung mit Ruxolitinib behandelt werden, müssen Ruxolitinib gemäß der Fachinformation von Fedratinib ausschleichen und absetzen [4]. Der Beschluss des G-BA zum Verfahren der Nutzenbewertung zum Anwendungsgebiet der Erstzulassung von Fedratinib wurde aufgrund der zu erwartenden neuen Daten aus der Studie FREEDOM2 bis zum 01.03.2025 befristet [8].

Die vorliegende Nutzenbewertung nach Befristung zu Fedratinib basiert auf der Post-Marketing-Studie FREEDOM2. Hierbei handelt es sich um eine offene, kontrollierte, randomisierte, multinationale Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Fedratinib (400 mg) im Vergleich zu BAT bei erwachsenen Personen mit Intermediärrisiko-2 oder Hochrisiko-PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit Splenomegalie und Symptomen, die mit Ruxolitinib vorbehandelt waren. In die Studien FREEDOM2 wurden ausschließlich Personen mit Hochrisiko- oder Intermediärrisiko-2-MF gemäß DIPSS eingeschlossen. Im Anwendungsgebiet besteht keine Einschränkung bezüglich des Risikostatus, sodass grundsätzlich vom Anwendungsgebiet auch Patientinnen und Patienten, die ein Niedrigrisiko aufweisen, umfasst sind, für die im Dossier keine Daten vorgelegt wurden. Zu beachten ist weiterhin, dass die Studie FREEDOM2 nur Aussagen zu mit Ruxolitinib vorbehandelten Patientinnen und Patienten zulässt.

Die Vergleichstherapie BAT umfasste jede vom Prüfpersonal vorgesehene Behandlung und war nicht auf zugelassene JAK-Inhibitoren, Chemotherapie, Anagrelid, Kortikosteroide, hämatopoetische Wachstumsfaktoren, immunmodulierende Wirkstoffe, Androgene oder Interferon beschränkt und konnte auch „keine Behandlung“ und symptomorientierte Behandlung umfassen. Nach Abbruch der gewählten BAT-Behandlung war eine symptomorientierte Behandlung oder, wenn medizinisch vertretbar, auch keine Behandlung bis zum Abschluss von Zyklus 6 möglich.

Die Studie war multizentrisch angelegt und wurde in 16 Ländern, darunter auch Deutschland, durchgeführt, sodass insgesamt von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zum Zeitpunkt der Studieninitiierung ausgegangen wird.

4.1 Design und Methodik der Studie

Die Studie FREEDOM2 ist eine multizentrische, offene, randomisierte, multinationale Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Fedratinib (400 mg/Tag) bei erwachsenen Personen mit Intermediärrisiko-2 oder Hochrisiko-PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit Splenomegalie und Symptomen, die zuvor mit Ruxolitinib behandelt wurden. Die Personen wurden im Verhältnis 2:1 zwei Behandlungsarmen (Fedratinib vs. BAT) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert für folgende Faktoren: Milzgröße gemäß Palpation < 15 cm versus ≥ 15 cm unter dem linken Rippenbogen (LCM), Thrombozytenzahl ≥ 50 bis

< 100 × 109/l versus ≥ 100 × 109/l und refraktär oder rezidiviert unter einer Ruxolitinib-Behandlung versus Unverträglichkeit gegenüber einer Ruxolitinib-Behandlung.

In die Studie eingeschlossen wurden Personen mit einer Diagnose einer PMF, einer Post-ET-MF oder Post-PV-MF, die ein Intermediärrisiko-2 oder Hochrisiko gemäß DIPSS aufwiesen und zuvor mit Ruxolitinib behandelt wurden. Zudem musste eine messbare Splenomegalie mit einem Milzvolumen von ≥ 450 cm^3 mittels MRT- oder CT-Scan und durch eine tastbare Milz, die ≥ 5 cm unter dem LCM lag, während des Screening-Zeitraums nachgewiesen sein. Zentrale Ausschlusskriterien umfassten, dass Personen innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung nicht mit Ruxolitinib behandelt werden durften und keine Splenektomie oder Zelltransplantation erhalten hatten. Zudem wurden Personen mit einer Enzephalopathie in der Vorgeschichte, Anzeichen oder Symptomen einer Enzephalopathie oder einem Thiaminmangel nicht zur Studie zugelassen.

Nach einer 28-tägigen Screening-Phase (maximal 35 Tage) wurden die Personen für mindestens 6 Behandlungszyklen von je 28 Tagen mit Fedratinib oder BAT behandelt (N = 201). Die Zuteilung in die Behandlungsarme erfolgte im Verhältnis 2:1. So wurden 134 Personen dem Fedratinib- und 67 Personen dem BAT-Arm zugeordnet. 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.

Während der Behandlungsphase war ein Wechsel vom BAT-Arm auf eine Behandlung mit Fedratinib möglich. Gründe hierfür waren einerseits das bestätigte Fortschreiten der Splenomegalie (gemessen mittels MRT/CT) oder andererseits die Beurteilung des Ansprechens nach Beendigung der Behandlungsphase nach Zyklus 6. Hierfür wurden von Seiten des pU Kriterien festgelegt, die einen Wechsel erlaubten oder nicht (siehe Kapitel 2.2.2). Personen 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. Somit können die Personen, wenn es medizinisch vertretbar ist, bis zum Abschluss von Zyklus 6 auf einer „Nichtbehandlung“ oder einer symptomorientierten Behandlung bleiben. Angaben in den Studienunterlagen zu diesen 8 Personen im BAT-Arm liegen nicht vor.

Von den 67 Personen im BAT-Arm wechselten 46 Personen in den Fedratinib-Arm. Von den 46 Personen hatten 43 Personen den Behandlungszyklus 6 abgeschlossen, während 3 Personen während der Behandlungsphase und damit vor Behandlungszyklus 6 eine Progression der Splenomegalie aufwiesen. Bis zum Ende vom Behandlungszyklus 6 haben etwa 29 % im Fedratinib-Arm und 16 % im BAT-Arm die Behandlung abgebrochen; bis zum Datenschnitt 27.12.2022 sind es insgesamt knapp 68 % im Fedratinib-Arm und 58 % im BAT-Arm. Zum Datenschnitt befanden sich noch 43 Personen des Fedratinib-Arms und 3 Personen des BAT-Arms in Behandlung gemäß ursprünglicher Zuordnung.

Die mediane Behandlungsdauer gemäß ursprünglich zugeteilter Behandlung bis zum Datenschnitt betrug im Fedratinib-Arm 43,0 Wochen und im BAT-Arm 24,7 Wochen. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer bis zum Ende von Zyklus 6 liegen nicht vor. Die Baseline-Charakteristika der Personen in der Studie FREEDOM2 sind zwischen den Behandlungsarmen insgesamt vergleichbar. 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 Personen männlich. Je etwa zwei Drittel der Personen 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 Personen 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 Personen konstitutionelle Symptome (Gewichtsverlust, Nachtschweiß oder Fieber).

Die Studie FREEDOM2 ist noch laufend. Die erste Person wurde am 09. September 2019 eingeschlossen und die letzte Person hatte ihre erste Visite am 24. Juni 2022. Das Ende der Studie ist auf ca. 3 Jahre nach der Randomisierung des/der letzten Patienten/Patientin angelegt. Für die Nutzenbewertung von Fedratinib liegt der Datenschnitt vom 27.12.2022 vor. Zu diesem Zeitpunkt hatte die letzte randomisierte Person Zyklus 6 abgeschlossen.

Bewertung der Validität und Aussagekraft der Studie und Verzerrungspotential

Es handelt sich bei der Studie FREEDOM2 um eine offene Studie, deren Verzerrungspotential in der Gesamtschau als hoch bewertet wird. Die maßgeblichen Limitationen der Studie umfassen das offene Studiendesign, welches auch für das Verzerrungspotential auf Endpunktebene berücksichtigt wurde. Aufgrund des Behandlungswechsels von BAT zu Fedratinib (ca. 69 % des BAT-Arms), der überwiegend nach Zyklus 6 erfolgte (43 von 46 Personen), werden zur Nutzenbewertung nur die Daten bis zum Ende von Zyklus 6 herangezogen.

4.2 Mortalität

In der Endpunktkategorie „Mortalität“ werden in der Nutzenbewertung die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Studie FREEDOM2 bis zum Ende von Zyklus 6 berücksichtigt. Bis zum Ende von Zyklus 6 verstarben im Fedratinib-Arm 13 Personen (9,7 %) und im BAT-Arm 3 Personen (4,5 %). Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Fedratinib und BAT vor.

Das Verzerrungspotential wird insgesamt als niedrig bewertet.

4.3 Morbidität

Für die Endpunktkategorie „Morbidität“ legte der pU Daten zum Milzansprechen, zu patientenberichteten Endpunkten anhand der Instrumente MFSAF v4.0, EQ-5D-VAS und EORTC QLQ-C30 vor.

Die detaillierte Bewertung der Endpunkte ist im Kapitel 2.3.2 abgebildet. Zusammenfassend wurden für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der Endpunkte MFSAF, EQ-5D-VAS und EORTC QLQ-C30 herangezogen, wobei für die beiden letztgenannten Instrumente auf eine Darstellung der Ergebnisse in der Nutzenbewertung verzichtet wurde. Die Gründe sind die zu geringen Rücklaufquoten jeweils bezogen auf die ITT-Population abzüglich von Todesfällen zum Ende von Zyklus 6. Augenscheinlich sind die erforderlichen Rücklaufquoten von ≥ 70 % für den EQ-5D-VAS und den EORTC QLQ-C30 bis Zyklus 4 erreicht, jedoch liegen hierfür keine vergleichenden Analysen zwischen den Studienarmen vor. Deshalb wird auf eine Darstellung der Ergebnisse für den EQ-5D-VAS und EORTC QLQ-C30 verzichtet. Ergänzend sei erwähnt, dass für den MFSAF v4.0 die Rücklaufquoten zum Ende von Zyklus 6 knapp unter 70 % liegen, allerdings die Raten zwischen den Behandlungsarmen ähnlich sind und die Auswertung dieses Endpunkts in der Nutzenbewertung berücksichtigt wurde.

Responderanalysen mit einer Responseschwelle von 15 % wurden für keinen Endpunkt der Endpunktkategorie „Morbidität“ eingereicht. Für den MFSAF v4.0 wurde als Responsekriterium eine Reduktion um mindestens 50 % des TSS-Baselinewerts festgelegt. Es

ist unklar, für welchen Anteil der Responder dieser Analyse eine Reduktion um 50 % des TSS-Baselinewerts eine spürbare Veränderung darstellt. Dies ist unter anderem vom Baselinewert abhängig. Folglich wurde für die Nutzenbewertung die kontinuierliche Auswertung für den MFSAF-TSS zu Zyklus 6 dargestellt (siehe Tabelle 15).

Für den Endpunkt MFSAF-TSS liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fedratinib gegenüber BAT vor (LS-MWD [95%-KI]: −5,1 [−8,97; −1,22]). Ein p-Wert und ein Hedges' g wurden vom pU nicht eingereicht. Das Verzerrungspotential wird aufgrund des offenen Studiendesigns und des hohen Anteils an fehlenden Werten als hoch eingeschätzt.

4.4 Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität legte der pU Daten zu patientenberichteten Endpunkten anhand des Instrumentes EORTC QLQ-C30 vor. Es gelten die gleichen Limitationen wie für den EORTC QLQ-C30 unter Morbidität beschrieben.

4.5 Sicherheit

In der Studie FREEDOM2 wurden UE während der Behandlungsphase bis zum Ende von Zyklus 6 bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation erhoben. Angaben zur Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer für UE liegen für die Sicherheitspopulation nicht vor.

Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung in den beobachteten UE enthalten sind.

Für die Randomisierungsstrata adjustierte Effektschätzer und p-Werte wurden nur für die Gesamtraten der UE und die AESI berechnet. Auf SOC- und PT-Ebene wurden keine Effektschätzer eingereicht.

Für UE CTCAE-Grad ≥ 3 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Fedratinib gegenüber BAT (RR [95%-KI] = 1,53 [1,14; 2,05]). Für die SUE und UE, die zum Studienabbruch führten, zeigen sich numerisch mehr Ereignisse im Fedratinib- als im BAT-Arm, allerdings zeigt sich zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied.

Auf Ebene der SOC und PT für die UE und SUE liegen keine Effektschätzer vor. Es zeigt sich, dass folgende UE nach SOC und PT häufiger (≥ 10 % Unterschied zwischen den Studienarmen) im Fedratinib- als im BAT-Arm auftraten: SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (70,9 % vs. 47,8 %), PT Diarrhö (41,8 % vs. 3,0 %), PT Übelkeit (36,6 % vs. 14,9 %), PT Obstipation (20,9 % vs. 9,0 %), PT Erbrechen (15,7 % vs. 4,5 %), PT Thrombozytopenie (26,9 % vs. 16,4 %), SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (38,1 % vs. 19,4 %), SOC Untersuchungen (39,6 % vs. 13,4 %), PT Vitamin B1 erhöht (10,4 % vs. 1,5 %) und SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (28,9 % vs. 6,0 %). Demgegenüber zeigte sich für das SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, dass diese häufiger im BAT- als im Fedratinib-Arm auftraten (38,8 % vs. 26,1 %).

Bezugnehmend auf die SUE zeigt sich, dass folgende SOC und PT häufiger (≥ 10 % Unterschied zwischen den Studienarmen) im Fedratinib- als im BAT-Arm auftraten: SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (41,0 % vs. 28,4 %), PT Thrombozytopenie (20,1 % vs. 6,0 %), SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (12,7 % vs. 1,5 %).

Insgesamt zeigt sich bei hohem Verzerrungspotential in der Endpunktkategorie Sicherheit ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Fedratinib gegenüber BAT für UE mit einem CTCAE-Grad ≥ 3.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Fedratinib ist zugelassen für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit primärer Myelofibrose (PMF), Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose (Post-PV-MF) oder Post-Essentieller Thrombozythämie-Myelofibrose (Post-ET-MF), die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden. Die Nutzenbewertung von Fedratinib basiert auf der Post-Marketing-Studie FREEDOM2. Hierbei handelt es sich um eine multizentrische, offene, kontrollierte, randomisierte, multinationale Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Fedratinib (400 mg) im Vergleich zu BAT bei erwachsenen Personen mit Intermediärrisiko-2 oder Hochrisiko-PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit Splenomegalie und Symptomen, die mit Ruxolitinib vorbehandelt waren.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Fedratinib ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 21: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie FREEDOM2

Darstellung der Ergebnisse	**Fedratinib**			**BAT**			**Fedratinib vs. BAT**	**Effekt**
Mortalität								
Todesfälle (bis Ende Zyklus 6)[1)]								
	N[2)]	*Personen mit Ereignis, n (%)*		*N[2)]*	*Personen mit Ereignis, n (%)*		*RR [95%-KI][3)]; p-Wert[4)]*	
FREEDOM2	134	13 (9,70)		67	3 (4,47)		2,24 [0,66; 7,53]; 0,19)	↔
Morbidität								
MFSAF v4.0 (bis Ende Zyklus 6)[5)]								
	N[6)]	*BL MW (SD)*	*Änderung Zyklus 6 MW (SE)*	*N[6)]*	*BL MW (SD)*	*Änderung Zyklus 6* MW (SE)	*LS-Mean Differenz [95%-KI]; p-Wert[7)8)]*	
FREEDOM2	126	29,3 (15,9)	16,6 (13,7)	65	31,1 (17,3)	20,9 (13,3)	-5,1 [-8,97; -1,22] k. A.	↑
Sicherheit[9)]								
	N[10)]	*Personen mit Ereignis, n (%)*		*N[10)]*	*Personen mit Ereignis, n (%)*		*RR [95%-KI][3)]; p-Wert[4)]*	
UE CTCAE[11)]-Grad ≥ 3 (bis Ende Zyklus 6)								
FREEDOM2	134	89 (66,4)[12)]		67	29 (43,3)		1,53 [1,14; 2,05]; 0,005	↓

Darstellung der Ergebnisse	Fedratinib		BAT		Fedratinib vs. BAT	Effekt
SUE (bis Ende Zyklus 6)						
FREEDOM2	134	46 (34,3)[13)]	67	16 (23,9)	1,45 [0,90; 2,35]; 0,13	↔
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte (bis Ende Zyklus 6)						
FREEDOM2	134	13 (9,70)	67	4 (5,97)	1,58 [0,54; 4,62]; 0,40	↔

[1)] Zeitraum zur Erfassung von Todesfällen: Randomisierung bis zum Ende von Zyklus 6 (≥ 24 Wochen).
[2)] ITT-Population.
[3)] Mantel-Haenszel-Methode geschätztes RR, stratifiziert (nach IRT) nach Milzgröße gemäß Palpation, Thrombozytenzahl sowie refraktär oder rezidiviert unter einer Ruxolitinib-Behandlung versus Unverträglichkeit gegenüber einer Ruxolitinib-Behandlung.
[4)] KI und p-Wert mittels Normalapproximation berechnet.
[5)] MFSAF v4.0 besteht aus 7 Items, welche auf einer 11-stufigen numerischen Skala von 0 (nicht vorhanden) bis 10 (schlimmst vorstellbar) bewertet werden. Der MFSAF-TSS wird anschließend als Summe der individuellen Punktzahlen der 7 Items berechnet und kann einen Wertebereich zwischen 0 und 70 annehmen, wobei ein höherer MFSAF-TSS-Wert für eine schwerere Symptomatik spricht.
[6)] Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population, für die ein Baseline-Wert des TSS des MFSAF v4.0 von > 0 vorliegt (N = 183).
[7)] 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 kategorielle Variable betrachtet und als wiederholte Messung definiert. Um die Korrelation zwischen den wiederholten Messungen zu modellieren, wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet.
[8)] Keine Angaben zum Hedges‘ g [95%-KI].
[9)] MedDRA Version 25.1.
[10)] Sicherheitspopulation.
[11)] CTCAE Version 5.0.
[12)] Inkonsistente Angaben zwischen Modul 4 und Studienunterlagen. Gemäß Studienbericht waren es 88 Personen im Fedratinib-Arm.
[13)] Inkonsistente Angaben zwischen Modul 4 und Studienunterlagen. Gemäß Studienbericht waren es 44 Personen im Fedratinib-Arm.

Abkürzungen: BAT: Best Available Therapy; BL: Baseline; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; TSS: Gesamtsymptomscore.

Referenzen

1. **Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al.** 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 1993;85(5):365-76.
2. **Bristol-Myers Squibb.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Anhang 4-G; Fedratinib (Inrebic), 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; Ergänzende Analysen [unveröffentlicht]. 24.02.2025.
3. **Bristol-Myers Squibb.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Fedratinib (Inrebic), 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 [unveröffentlicht]. 24.02.2025.
4. **Bristol Myers Squibb.** Inrebic 100 mg Hartkapseln [online]. 05.2024. Frankfurt/Main. [Zugriff: 05.03.2025]. URL: http://www.fachinfo.de.
5. **Eremenco S, Oko-osi H, Arnold B, Savic L, Sterling K, Athearn R, et al.** Translation and linguistic validation of the Modified myeloproliferative neoplasm Symptom assessment form - Total symptom score (Mmpn-Saf Tss) for use in 26 countries. Value in Health 2015;18(7):A471-A472.
6. **European Medicines Agency (EMA).** Inrebic (fedratinib): European public assessment report EMEA/H/C/005026/0000 [online]. 10.12.2020. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 05.03.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inrebic-epar-public-assessment-report_en.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Fedratinib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 17.04.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4518/2021-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Fedratinib_D-650.pdf.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Fedratinib (Myelofibrose) vom 2. September 2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 17.04.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7820/2021-09-02_AM-RL-XII_Fedratinib_D-650_TrG.pdf.
9. **Gwaltney C, Paty J, Kwitkowski VE, Mesa RA, Dueck AC, Papadopoulos EJ, et al.** Development of a harmonized patient-reported outcome questionnaire to assess myelofibrosis symptoms in clinical trials. Leuk Res 2017;59:26-31.

10. **Impact Biomedicines.** 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: the “FREEDOM 2” trial; FEDR-MF-002, statistical analysis plan 1.0 [unveröffentlicht]. 23.09.2021.

11. **Impact Biomedicines.** 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: the “FREEDOM 2” trial; FEDR-MF-002, statistical analysis plan 1.1 [unveröffentlicht]. 17.03.2022.

12. **Impact Biomedicines.** 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: the “FREEDOM 2” trial; FEDR-MF-002, statistical analysis plan 2.0 [unveröffentlicht]. 07.12.2022.

13. **Impact Biomedicines.** 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: the “FREEDOM 2” trial; FEDR-MF-002; clinical study report [unveröffentlicht]. 28.08.2023.

14. **Impact Biomedicines.** 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: the “FREEDOM 2” trial; FEDR-MF-002; study protocol [unveröffentlicht]. 26.09.2018.

15. **Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J.** Interpreting the significance of changes in Health-Related Quality-of-Life Scores. J Clin Oncol 2023;41(35):5345-5350.

16. **Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, Passamonti F, Verstovsek S, Vannucchi AM, et al.** Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. Blood 2013;122(8):1395-8.

Anhang

Flow-Chart

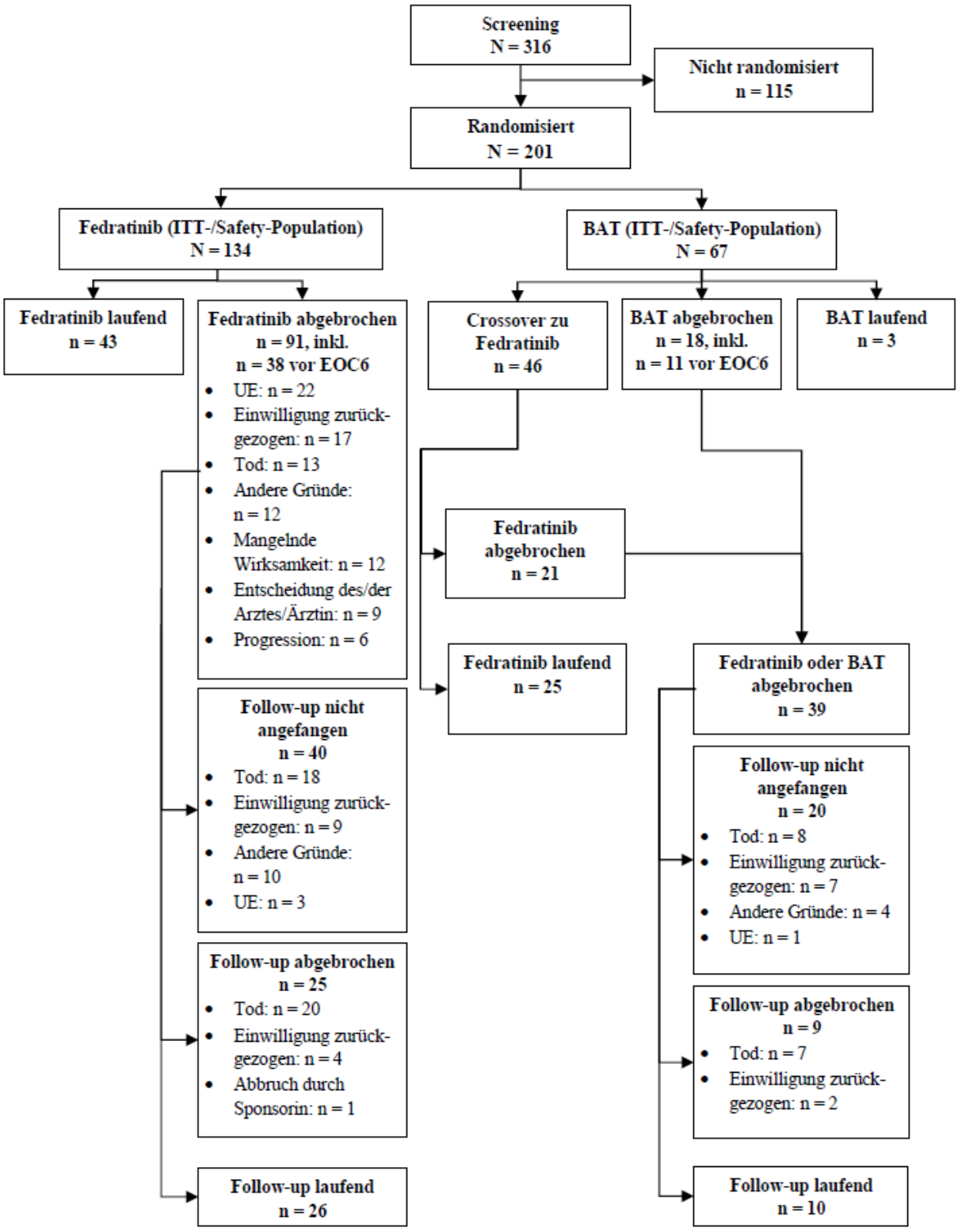

Abbildung 2: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie FREEDOM2 (Datenschnitt: 27.12.2022) [2,3].

Konkordanzanalyse

Die Konkordanzrate wurde berechnet als die Anzahl der Personen mit demselben Ansprechstatus zum Ende von Zyklus 6 (Responder und Non-Responder), geteilt durch die Gesamtzahl Personen pro Behandlungsarm [13].

Tabelle 22: Konkordanzanalyse in der Studie FREEDOM2, Datenschnitt: 27.12.2022 (ITT-Population ohne TSS von 0 zu Baseline, N = 191)

Studie FREEDOM2	Symptomansprechen[1)] Ja	Symptomansprechen[1)] Nein	Konkordanzrate n (%)
Milzansprechen[2)] Ja	n = 23	n = 27	133 (69,6)
Milzansprechen[2)] Nein	n = 31	n = 110	

[1)] Symptomansprechen: Anteil der Personen mit einer Reduktion (Verbesserung) des TSS des MFSAF v4.0 um ≥ 50 % zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline.

[2)] Milzansprechen: Anteil der Personen mit einer Reduktion des Milzvolumens um ≥ 35 % zum Ende von Zyklus 6 gegenüber Baseline gemessen mittels MRT/CT. Personen, bei denen am Ende von Zyklus 6 eine Beurteilung fehlt, einschließlich derjenigen, die die Kriterien für ein Fortschreiten der Splenomegalie vor Ende von Zyklus 6 erfüllen, werden als Non-Responder betrachtet.

Abkürzungen: CT: Computertomographie; ITT: Intention-to-Treat; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MRT: Magnetresonanztomographie; TSS: Gesamtsymptomscore