

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Momelotinib (Myelofibrose)

Vom 15. August 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. August 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 9. Juli 2024 (BAnz AT 20.09.2024 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Momelotinib wie folgt ergänzt:

Momelotinib

Beschluss vom: 15. August 2024
In Kraft getreten am: 15. August 2024
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. Januar 2024):

Omjjara wird angewendet zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die an primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller Thrombozythämie-Myelofibrose erkrankt sind, und die nicht mit einem Januskinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. August 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Momelotinib 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. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

- a) Erwachsene mit moderater oder schwerer Anämie mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die nicht mit Janus-Associated-Kinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren) therapiert wurden; zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Momelotinib:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

- b) Erwachsene mit moderater oder schwerer Anämie mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die mit Ruxolitinib behandelt wurden; zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Momelotinib:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene mit moderater oder schwerer Anämie mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die nicht mit Janus-Associated-Kinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren) therapiert wurden; zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↓	Nachteil im Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE. Im Detail Vorteil in einem spezifischen UE.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie SIMPLIFY-1

- Randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie
- Relevante Teilpopulation: Patientinnen und Patienten mit einem Hämoglobin (Hb)-Wert < 10 g/dl zu Baseline

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. Mai 2024) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 27. Juni 2024 sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Momelotinib		Ruxolitinib		Momelotinib vs. Ruxolitinib
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Gesamtüberleben					
	86	n. e. [5,68; n. e.] 5 (5,8)	94	n. a. 1 (1,1)	6,04 [0,69; 53,18]; 0,08 ^b

Morbidität

Endpunkt	Momelotinib		Ruxolitinib		Momelotinib vs. Ruxolitinib
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Milzansprechen mittels MRT/CT (≥ 35 % zu Woche 24)					
	86	27 (31,4)	94	31 (33,0)	1,00 [0,65; 1,52]; 0,98 ^c
Transfusionsfreiheit (keine RBC-Transfusionen während der 24-wöchigen Behandlungsphase) (ergänzend dargestellt)					
	86	33 (38,4)	94	19 (20,2)	0,47 [0,30; 0,75]; 0,001 ^c
Endpunkt	Momelotinib		Ruxolitinib		Momelotinib vs. Ruxolitinib
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Leukämische Transformation					
	86	n. a. 1 (1,2)	94	n. a. 0	n. a. ^b
Endpunkt	Momelotinib		Ruxolitinib		Momelotinib vs. Ruxolitinib

	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
MPN-SAF^d - Verbesserung der Symptomatik zu Woche 24 um ≥ 15 %					
Frühzeitiges Völlegefühl	86	17 (19,8)	94	30 (31,9)	1,67 [1,00; 2,78] ^c ; 0,05
Bauchschmerzen	86	16 (18,6)	94	22 (23,4)	1,26 (0,71; 2,23) ^e ; 0,43 ^f
Abdominale Beschwerden	86	21 (24,4)	94	23 (24,5)	1,00 (0,60; 1,68) ^e ; 0,99 ^f
Inaktivität	86	13 (15,1)	94	23 (24,5)	1,59 [0,86; 2,92] ^c ; 0,14
Probleme mit Kopfschmerzen	86	14 (16,3)	94	13 (13,8)	0,85 [0,42; 1,70] ^e ; 0,65 ^f
Konzentrationsprobleme	86	14 (16,3)	94	22 (23,4)	1,44 (0,79; 2,63) ^e ; 0,24 ^f
Schwindelgefühl	86	19 (22,1)	94	16 (17,0)	0,82 [0,45; 1,47] ^c ; 0,50
Taubheitsgefühl in den Händen und Füßen	86	17 (19,8)	94	16 (17,0)	0,86 (0,46; 1,60) ^e ; 0,63 ^f
Schlaflosigkeit	86	24 (27,9)	94	29 (30,9)	1,14 [0,73; 1,79] ^c ; 0,57
Depression oder betrubte Stimmung	86	13 (15,1)	94	18 (19,1)	1,27 (0,66; 2,43) ^e ; 0,48 ^f
Sexuelle Dysfunktion	86	12 (14,0)	94	11 (11,7)	0,84 [0,39; 1,83] ^c ; 0,67
Husten	86	10 (11,6)	94	19 (20,2)	1,68 [0,85; 3,33] ^c ; 0,14
Nachtschweiß	86	27 (31,4)	94	33 (35,1)	1,09 [0,72; 1,64] ^c ; 0,68
Juckreiz	86	15 (17,4)	94	17 (18,1)	1,04 (0,55; 1,95) ^e ; 0,91 ^f
Knochen-schmerzen (keine Gelenkschmerzen oder Arthritis)	86	21 (24,4)	94	18 (19,1)	0,85 [0,49; 1,46] ^c ; 0,56

Fieber (> 37,8 Grad Celsius)	86	4 (4,7)	94	6 (6,4)	1,37 [0,40; 4,70] ^c ; 0,61 ^e
Ungewollter Gewichtsverlust in den letzten 6 Monaten	86	28 (32,6)	94	28 (29,8)	0,91 [0,59; 1,41] ^c ; 0,69
Gesamt-Lebensqualität	86	15 (17,4)	94	24 (25,5)	1,49 [0,84; 2,62] ^c ; 0,17
BFI - Verbesserung der Symptomatik zu Woche 24 um ≥ 15 %					
BFI Gesamtscore ^g	86	21 (24,4)	94	26 (27,7)	1,13 [0,69; 1,86] ^e ; 0,62 ^f
BFI Fatigue-Score ^h	86	23 (26,7)	94	23 (24,5)	0,98 [0,60; 1,58] ^c ; 0,92
BFI Interferenz-Score ⁱ	86	20 (23,3)	94	27 (28,7)	1,24 [0,75; 2,03] ^e ; 0,41 ^f
PGIC^j - Verbesserung der Symptomatik zu Woche 24 um ≥ 15 %					
	86	55 (64,0)	94	70 (74,5)	1,19 [0,97; 1,44] ^c ; 0,09
EQ-5D-VAS^k - Verbesserung zu Woche 24 um ≥ 15 Punkte					
	86	20 (23,3)	94	21 (22,3)	0,96 [0,56; 1,65] ^e ; 0,88 ^f

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpoint	Momelotinib		Ruxolitinib		Momelotinib vs. Ruxolitinib
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
SF-36					
SF-36 – Körperlicher Summenscore (PCS) ^l	86	13 (15,1)	94	9 (9,6)	0,67 [0,30; 1,48] ^c ; 0,32
SF-36 – Psychischer Summenscore (MCS) ^l	86	6 (7,0)	94	10 (10,6)	1,52 [0,58; 4,02] ^e ; 0,39 ^f

Nebenwirkungen

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen ^m / Preferred Terms/UE von besonderem Interesse	Momelotinib		Ruxolitinib		Momelotinib vs. Ruxolitinib
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^e ; p-Wert ^f
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)	86	81 (94,2)	94	91 (96,8)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	86	26 (30,2)	94	23 (24,5)	1,24 [0,77; 1,99]; 0,39
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	86	42 (48,8)	94	52 (55,3)	0,88 [0,67; 1,17]; 0,39
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	86	17 (19,8)	94	5 (5,3)	3,72 [1,43; 9,64]; 0,01
Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Anämie, PT	86	10 (11,6)	94	26 (27,7)	0,42 [0,22; 0,82]; 0,01
SUEs nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Keine signifikanten Unterschiede					
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen)					
Keine signifikanten Unterschiede					
<p>a. Als Todesfall in der 24-wöchigen Behandlungsphase gilt der Tod bei oder nach der ersten Dosierung der Studienmedikation bis zur letzten Dosierung + 30 Tage oder der ersten Dosierung der Studienmedikation der Open-Label-Behandlungsphase – 1 Tag.</p> <p>b. Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Kovariaten Behandlung, Transfusionsabhängigkeit zu Baseline (ja/nein) und Baseline-Thrombozytenzahl ($< 100 \times 10^9/l$ / $\geq 100 \times 10^9/l$ und $\leq 200 \times 10^9/l$ / $> 200 \times 10^9/l$). p-Wert basierend auf zweiseitigem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Strata-Variablen Transfusionsabhängigkeit (ja / nein) und Thrombozytenzahl ($< 100 \times 10^9/l$ / $\geq 100 \times 10^9/l$ und $\leq 200 \times 10^9/l$ / $> 200 \times 10^9/l$).</p> <p>c. Adjustiertes inverses relatives Risiko inklusiv 95%-KI und assoziierter p-Wert; berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, Transfusionsabhängigkeit zu Baseline (ja / nein) und Baseline-Thrombozytenzahl ($< 100 \times 10^9/l$ / $\geq 100 \times 10^9/l$ und $\leq 200 \times 10^9/l$ / $> 200 \times 10^9/l$).</p> <p>d. Der MPN-SAF wird auf einer 11-Punkte-Skala (0–10) für jedes Item bewertet. Höhere Werte in den jeweiligen Items weisen dabei auf eine größere Symptomschwere hin.</p> <p>e. Unadjustiertes Relatives Risiko</p> <p>f. Berechnet mit dem Z-Test.</p> <p>g. Der BFI umfasst 9 Items, welche auf einer Skala von 0 („keine Fatigue“ beziehungsweise „keine Einschränkungen“) bis 10 („schlimmste vorstellbare Fatigue“ beziehungsweise „vollständige Einschränkung“) beantwortet werden. Aus den 9 Items wird als Mittelwert ein Gesamtwert berechnet, sofern mehr als 4 Items beantwortet wurden.</p> <p>h. Der BFI Fatigue-Score umfasst den Mittelwert von 3 Items. Aus den Unterlagen geht nicht hervor, wie viele Items vorliegen mussten, damit ein Score berechnet werden kann.</p>					

- i. Der BFI Interferenz-Score umfasst den Mittelwert von 6 Items. Aus den Unterlagen geht nicht hervor, wie viele Items vorliegen mussten, damit ein Score berechnet werden kann.
- j. Die Personen bewerten die Veränderung ihrer MF-Symptome seit Behandlungsbeginn im Zeitverlauf mit dem Studienmedikament anhand einer 7-Punkte-Skala.
- k. Skala von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einem besseren Gesundheitszustand.
- l. Grundlage der Berechnung waren T-Scores des SF-36. Ein höherer T-Score repräsentiert eine höhere Lebensqualität.
- m. MedDRA Version 22.0, CTCAE Version 4.03.

Verwendete Abkürzungen:

BFI = Brief Fatigue Inventory; CT = Computertomographie; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D-VAS = Visuelle Analogskala des EuroQoL 5-Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MFSAF = Myelofibrosis Symptom Assessment Form; (m) MPN-SAF = (modified) Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; MRT = Magnetresonanztomographie; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. a. = nicht anwendbar; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PGIC = Patient Global Impression of Change; RBC = Erythrozyten; RR = Relatives Risiko; SF-36 = 36-Item Short-Form Health Survey; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TD = Transfusionsabhängigkeit; TSS = Gesamtsymptomscore; UE = Unerwünschtes Ereignis

- b) Erwachsene mit moderater oder schwerer Anämie mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die mit Ruxolitinib behandelt wurden; zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑	Vorteil im Endpunkt Milzansprechen in Verbindung mit einer Verbesserung der Symptomatik (Symptomansprechen (MFSAF), Vorteil im Endpunkt Schweregrad der Symptome (PGIC).
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↓	Nachteil im Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE. Im Detail Vorteile in einzelnen spezifischen UE.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie SIMPLIFY-2

- Randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Wirksamkeit von Momelotinib vs. BAT (best available therapy)
- Relevante Teilpopulation: Patientinnen und Patienten mit einem Hb-Wert < 10 g/dl zu Baseline

Studie MOMENTUM

- Randomisierte, doppelblinde, Phase-III-Studie mit anschließender Open-Label-Phase
- Momelotinib vs. Danazol

Mortalität

Endpunkt	Momelotinib		Kontrolle		Momelotinib vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Gesamtüberleben					
SIMPLIFY-2	66	n. a. 4 (6,1) ^a	39	n. a. 5 (12,8)	0,46 [0,12; 1,74]; 0,29 ^b
MOMENTUM	130	n. a. 15 (11,5) ^c	65	n. a. 13 (20,0)	0,51 [0,24; 1,08]; 0,07 ^d

Morbidität

Endpunkt	Momelotinib		Kontrolle		Momelotinib vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Milzansprechen mittels MRT/CT (≥ 35 % zu Woche 24)					
SIMPLIFY-2	66	6 (9,1)	39	2 (5,1)	0,60 [0,12; 2,93]; 0,53 ^e
MOMENTUM	130	29 (22,3)	65	2 (3,1)	0,15 [0,04; 0,58]; 0,01 ^f
Transfusionsfreiheit (keine RBC-Transfusionen während der 24-wöchigen Behandlungsphase) (ergänzend dargestellt)					
SIMPLIFY-2	66	12 (18,2)	39	4 (10,3)	0,47 [0,19; 1,21]; 0,12 ^e

MOMENTUM	130	46 (35,4)	65	11 (16,9)	0,48 [0,27; 0,860] ^g ; 0,02 ^h
Endpunkt	Momelotinib		Kontrolle		Momelotinib vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Leukämische Transformation					
SIMPLIFY-2	66	2 (2,3)	39	1 (2,6)	1,51 [0,13; 17,97]; 0,67 ^b
Endpunkt	Momelotinib		Kontrolle		Momelotinib vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD)
MPN-SAF2 - Verbesserung der Symptomatik zu Woche 24 um ≥ 15 %					
SIMPLIFY-2	Keine verwertbaren Daten				
MFSAF v4.0ⁱ - Verbesserung der Symptomatik zu Woche 24 um ≥ 15 %					
MOMENTUM	130	39 (30,0)	65	9 (13,8)	0,46 [0,24; 0,89] ^g ; 0,02 ^h
BFI - Verbesserung der Symptomatik zu Woche 24 um ≥ 15 %					
BFI Gesamtscore SIMPLIFY-2	Keine verwertbaren Ergebnisse				
BFI Fatigue-Score SIMPLIFY-2	Keine verwertbaren Ergebnisse				
BFI Interferenz-Score SIMPLIFY-2	Keine verwertbaren Ergebnisse				
PGIC^j – Verbesserung der Symptomatik zu Woche 24 um ≥ 15 %					
SIMPLIFY-2	66	35 (53,0)	39	10 (25,6)	0,48 [0,27; 0,85] ^g ; 0,01
EQ-5D-VAS - Verbesserung um ≥ 15 Punkte					
SIMPLIFY-2	Keine verwertbaren Daten				

Endpunkt	Momelotinib		Kontrolle		Momelotinib vs. Kontrolle
	BL MW (SD)	Änderung Woche 24 LS MW (SE) ^k	BL MW (SD)	Änderung Woche 24 LS MW (SE) ^k	LS-Mean Differenz [95 %-KI] ^k ; p-Wert ^m
EQ-5D-VAS^l zu Woche 12					
MOMENTUM	49,63 (19,96)	7,07 (2,04)	53,77 (19,83)	3,55 (3,10)	3,53 [-3,58; 10,63]; 0,33
PGISⁿ (Schweregrad der Symptome)					
MOMENTUM	3,07 (0,72)	-0,47 (0,09)	2,97 (0,68)	-0,15 (0,12)	-0,32 [-0,61; -0,03]; 0,03
PGISⁿ (Schweregrad der Fatigue)					
MOMENTUM	3,27 (0,71)	-0,48 (0,08)	3,05 (0,72)	-0,21 (0,11)	-0,27 [-0,54; 0,00]; 0,048
EORTC QLQ-C30^o - Veränderung zu Woche 12					
MOMENTUM					
Appetitverlust	42,38 (31,94)	-15,18 (3,35)	37,44 (32,01)	-11,63 (5,02)	-3,54 [-15,10; 8,01]; 0,55
Verstopfung	16,41 (23,66)	-2,23 (2,89)	13,54 (24,28)	3,03 (4,36)	-5,26 [-15,29; 4,77]; 0,30
Diarrhö	17,31 (26,39)	-1,45 (2,77)	21,54 (25,30)	-9,65 (4,13)	8,21 [-1,32; 17,74]; 0,09
Dyspnoe	40,57 (31,99)	-11,56 (2,96)	42,05 (32,95)	-5,45 (4,43)	-6,11 [-16,30; 4,07]; 0,24
Fatigue	63,82 (24,07)	-12,55 (2,22)	55,38 (24,81)	-2,39 (3,32)	10,17 [-17,83; -2,50]; 0,01
Schlaflosigkeit	44,19 (34,15)	11,29 (3,43)	37,44 (30,91)	-4,00 (5,15)	7,29 [-19,12; 4,54]; 0,23
Erbrechen	11,63 (15,95)	1,09 (1,67)	9,23 (16,15)	-4,42 (2,50)	-3,33 [-2,43; 9,09]; 0,26
Schmerzen	40,83 (29,83)	-8,91 (2,70)	32,56 (25,59)	1,69 (4,05)	-10,59 [-19,91; -1,28]; 0,026

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Momelotinib		Kontrolle		Momelotinib vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
SF-36					
SF-36 – PCS SIMPLIFY-2	Keine verwertbaren Ergebnisse				
SF-36 – MCS SIMPLIFY-2	Keine verwertbaren Ergebnisse				
Endpunkt	Momelotinib		Kontrolle		Momelotinib vs. Kontrolle
	BL MW (SD)	Änderung Woche 24 LS MW (SE) ^k	BL MW (SD)	Änderung Woche 24 LS MW (SE) ^k	LS-Mean Differenz [95 %-KI] ^k ; p-Wert ^m
EORTC QLQ-C30^p - Veränderung zu Woche 12					
MOMENTUM					
Kognitive Funktion	76,61 (22,78)	4,99 (2,25)	77,95 (21,47)	3,88 (3,38)	1,11 [-6,67; 8,89]; 0,78
Emotionale Funktion	66,49 (24,22)	8,14 (2,18)	70,90 (19,88)	2,93 (3,27)	5,21 [-2,32; 12,73]; 0,17
Physische Funktion	52,89 (20,38)	6,53 (1,88)	56,13 (22,72)	6,78 (2,82)	-0,25 [-6,77; 6,27]; 0,94
Rollenfunktion	55,56 (29,85)	5,06 (2,94)	59,23 (28,11)	4,10 (4,41)	0,95 [-9,20; 11,11]; 0,85
Soziale Funktion	67,31 (29,05)	8,64 (2,99)	72,56 (27,86)	1,65 (4,48)	6,99 [-3,36; 17,33]; 0,18
Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität	45,99 (22,37)	3,06 (2,75)	48,08 (18,56)	0,21 (4,13)	2,85 [-6,65; 12,36]; 0,55

Nebenwirkungen

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/ Preferred Terms/UE von besonderem Interesse	Momelotinib		Kontrolle		Momelotinib vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
SIMPLIFY-2	66	66 (100)	39	35 (89,7)	-
MOMENTUM	130	122 (93,8)	65	62 (95,4)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
SIMPLIFY-2	66	23 (34,8)	39	9 (23,1)	1,44 [0,74; 2,80] ^e ; 0,28 ^e
MOMENTUM	130	45 (34,6)	65	26 (40,0)	0,87 [0,59; 1,27] ^g ; 0,46 ^h
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
SIMPLIFY-2	66	40 (60,6)	39	18 (46,2)	1,35 [0,91; 1,98] ^e ; 0,13 ^e
MOMENTUM	130	70 (53,8)	65	42 (64,6)	0,83 [0,66; 1,06] ^g ; 0,14 ^h
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
SIMPLIFY-2	66	14 (21,2)	39	1 (2,6)	8,66 [1,16; 64,73] ^e ; 0,04 ^e
MOMENTUM	130	23 (17,7)	65	15 (23,1)	0,77 [0,43; 1,37] ^g ; 0,37 ^g
Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
SIMPLIFY-2	Keine signifikanten Unterschiede				
MOMENTUM					
Pneumonie, PT	130	3 (2,3)	65	6 (9,2)	0,25 [0,06; 0,97] ^g ; 0,045 ^h
Erkrankungen der Nieren und Harnwege, SOC	130	6 (4,6)	65	9 (13,8)	0,33 [0,12; 0,90] ^g ; 0,03 ^h
SUEs nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
SIMPLIFY-2	Keine signifikanten Unterschiede				
MOMENTUM					
Pneumonie, PT	130	3 (2,3)	65	6 (9,2)	0,25 [0,06; 0,97] ^g ; 0,045 ^h

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/ Preferred Terms/UE von besonderem Interesse	Momelotinib		Kontrolle		Momelotinib vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen)					
SIMPLIFY-2		Keine signifikanten Unterschiede			
<p>a. Als Todesfall in der 24-wöchigen Behandlungsphase gilt der Tod bei oder nach der ersten Dosierung der Studienmedikation bis zur letzten Dosierung + 30 Tage oder der ersten Dosierung der Studienmedikation der Open-Label-Behandlungsphase – 1 Tag.</p> <p>b. Berechnet mit dem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Kovariaten Behandlung, Transfusionsabhängigkeit zu Baseline (ja / nein) und TSS zu Baseline (< 18 / ≥ 18). p-Wert basierend auf zweiseitigem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Strata-Variablen Transfusionsabhängigkeit (ja / nein) und TSS-Baseline-Wert (< 18 / ≥ 18).</p> <p>c. Todesfälle wurden bis zu Woche 24 und anschließend alle 3 Monate erfasst.</p> <p>d. Nach dem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Kovariaten Behandlung, MFSAF-TSS-Baselinewert (≥ 22 / < 22), palpable Milzlänge unterhalb des linken Rippenbogens (≥ 12 cm / < 12 cm) und der Anzahl der transfundierten Erythrozyten-Einheiten in den 8 Wochen vor Randomisierung (0 / 1 bis 4 / 5+). Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Strata-Variablen MFSAF-TSS-Baselinewert (≥ 22 / < 22), palpable Milzlänge unterhalb des linken Rippenbogens (≥ 12 cm / < 12 cm) und transfundierte Erythrozyten- oder Vollbluteinheiten in den 8 Wochen vor der Randomisierung (0 / 1 bis 4 / 5+) zu Baseline.</p> <p>e. Adjustiertes inverses relatives Risiko inklusiv 95%-KI und assoziierter p-Wert; berechnet mit einem modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja / nein), TSS zu Baseline (< 18 / ≥ 18).</p> <p>f. Adjustiertes inverses relatives Risiko inklusiv 95%-KI und assoziierter p-Wert; berechnet mit einem modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, Baseline - MFSAF-TSS (< 22 / ≥ 22), tastbare Milzlänge unterhalb des linken Rippenbogens zu Baseline (< 12 cm / ≥ 12 cm) und Erythrozyteinheiten zu Baseline, die in den 8 Wochen vor Randomisierung transfundiert wurden (0 / 1 bis 4 / 5+).</p> <p>g. Unadjustiertes Relatives Risiko.</p> <p>h. Berechnet mit dem Z-Test.</p> <p>i. Der 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.</p> <p>j. Beim PGIC bewerten die Patientinnen und Patienten die Veränderung ihrer Myelofibrose-Symptome seit Behandlungsbeginn im Zeitverlauf mit dem Studienmedikament anhand einer 7-Punkte-Skala.</p> <p>k. MMRM mit den Kovariaten Behandlung, Zeitpunkt (Woche), Interaktion für Behandlung x Zeitpunkt, Baseline-MFSAF-TSS (< 22 / ≥ 22), tastbare Milzlänge unterhalb des linken Rippenbogens zu Baseline (< 12 cm / ≥ 12 cm) und Erythrozyteinheiten zu Baseline, die in den 8 Wochen vor Randomisierung transfundiert wurden (0 / 1 bis 4 / 5+).</p> <p>l. Skala von 0 bis 100, höhere Werte entsprechen dabei einem besseren Gesundheitszustand.</p> <p>m. p-Wert aus dem MMRM.</p> <p>n. Der PGIS wird anhand einer 4-Punkte-Skala (1 = „keine Symptome“; 2 = „milde Symptome“; 3 = „moderate Symptome“; 4 = „schwere Symptome“) bewertet.</p> <p>o. Skala von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einer schwereren Krankheitssymptomatik.</p> <p>p. Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einer besseren Funktion beziehungsweise Gesundheit oder Lebensqualität.</p>					

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/ Preferred Terms/UE von besonderem Interesse	Momelotinib		Kontrolle		Momelotinib vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
<p>Verwendete Abkürzungen:</p> <p>BAT = beste verfügbare Therapie; BFI = Brief Fatigue Inventory; BL = Baseline; CT = Computertomographie; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Cancer 30EQ-5D-VAS = Visuelle Analogskala des EuroQoL 5-Dimensions; Hb = Hämoglobin; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LS = Least Squares; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MFSAF = Myelofibrosis Symptom Assessment Form; (m) MPN-SAF = (modified) Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; MMRM = Mixed Model for Repeated Measurement; MRT = Magnetresonanztomographie; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. a. = nicht anwendbar; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PGIC = Patient Global Impression of Change; PGIS = Patient Global Impression of Severity; RBC = Erythrozyten; RR = Relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SF-36 = 36-Item Short-Form Health Survey; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TD = Transfusionsabhängigkeit; TSS = Gesamtsymptomscore; UE = Unerwünschtes Ereignis</p>					

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene mit moderater oder schwerer Anämie mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia-Vera Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die nicht mit Janus-Associated-Kinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren) therapiert wurden; zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome

ca. 460 bis 1 470 Patientinnen und Patienten

- b) Erwachsene mit moderater oder schwerer Anämie mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia-Vera Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die mit Ruxolitinib behandelt wurden; zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome

ca. 210 bis 1 160 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Omijjara

(Wirkstoff: Momelotinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Juli 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/omjjara-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Momelotinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Myelofibrose erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a) Erwachsene mit moderater oder schwerer Anämie mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia-Vera Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die nicht mit Janus-Associated-Kinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren) therapiert wurden; zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome

und

b) Erwachsene mit moderater oder schwerer Anämie mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die mit Ruxolitinib behandelt wurden; zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Momelotinib	68 117,15 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

a) Erwachsene mit moderater oder schwerer Anämie mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die nicht mit Janus-Associated-Kinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren) therapiert wurden; zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

b) Erwachsene mit moderater oder schwerer Anämie mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die mit Ruxolitinib behandelt wurden; zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. August 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. August 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken