

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)
Momelotinib (Myelofibrose)

Vom 15. August 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Momelotinib (Omnjara) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung	18
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	19
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	20
2.4	Therapiekosten	20
2.5	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	22
3.	Bürokratiekostenermittlung	26
4.	Verfahrensablauf	26

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der 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 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 unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Momelotinib am 15. Februar 2024 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 15. Februar 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Momelotinib zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit moderater bis schwerer Anämie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Mai 2024 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G24-04) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Momelotinib nicht abgestellt.

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Momelotinib (Omjjara) gemäß Fachinformation

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 zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Momelotinib wie folgt bewertet:

- 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

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

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung Ergebnisse der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Phase-III-Studie SIMPLIFY- 1 vorgelegt, in welcher Momelotinib mit Ruxolitinib verglichen wurde. Die Studie besteht aus einer 24-wöchigen randomisierten, kontrollierten und verblindeten Behandlungsphase. Daran schließt sich eine Open-Label-Behandlungsphase an, in der Teilnehmende aus beiden Studienarmen nach Abschluss der 24-wöchigen Behandlungsphase Momelotinib erhalten konnten. Für die Nutzenbewertung wird die 24-wöchige verblindete Behandlungsphase herangezogen.

Die Studienpopulation der Studie SIMPLIFY-1 umfasst nicht-vorbehandelte Erwachsene mit Myelofibrose und einer Splenomegalie. In die Studie wurden insgesamt 432 Personen eingeschlossen und 1:1 randomisiert stratifiziert nach Transfusionsabhängigkeit (ja / nein) und Thrombozytenzahl ($< 100 \times 10^9/l$ / $\geq 100 \times 10^9/l$ und $\leq 200 \times 10^9/l$ / $> 200 \times 10^9/l$) (intention-to-Treat-(ITT)-Population). Die ITT-Population umfasst 215 Personen im Momelotinib-Arm und 217 Personen im Ruxolitinib-Arm.

Um die Studienpopulation auf das Anwendungsgebiet einzugrenzen, das Personen mit einer moderaten oder schweren Anämie umfasst, wurde post-hoc eine modified-intention-to Treat-(mITT)-Population definiert, welche Personen mit einem Hämoglobin-(Hb)-Wert < 10 g/dl abbildet und zur Nutzenbewertung herangezogen wird.

Die mITT-Population umfasst 181 Personen (Momelotinib-Arm N = 86; Ruxolitinib-Arm N = 95).

Primärer Endpunkt der Studie war die Verringerung des Milzvolumens um $\geq 35\%$. Die im Mai 2019 abgeschlossene Studie wurde in 131 Studienzentren in Nordamerika, Europa, Asien und Australien durchgeführt.

Für die Studie wurden insgesamt drei Datenschnitte durchgeführt:

- 1. Juli 2019 (finaler Datenschnitt)
- 12. September 2016 (Ende der doppelblinden Behandlungsphase; Interim-Analyse Woche 24)
- 12. September 2017

Für die Nutzenbewertung von Momelotinib wird der Datenschnitt vom 1. Juli 2019 herangezogen.

Mortalität

Der Endpunkt Gesamtüberleben war in der Studie SIMPLIFY-1 operationalisiert als Zeitspanne (in Monaten) von der ersten Dosierung in der verblindeten Behandlungsphase bis zum Tod unabhängig von der Todesursache. Die Erfassung des Gesamtüberlebens erfolgt nur bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis der 24-wöchigen Behandlungsphase.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Milzansprechen mittels MRT/CT

In der Studie SIMPLIFY-1 stellte das Milzansprechen den primären Endpunkt dar. Die Milzansprechrate war definiert als der Anteil Personen mit einer Milzvolumenreduktion um $\geq 35\%$ gemessen mittels Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT) zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline.

Eine lang anhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome wird als patientenrelevant erachtet. Vorliegend wurde das Milzansprechen ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erhoben. Diesbezüglich zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In den vorliegenden Endpunkten zur Krankheitssymptomatik zeigen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Da es sich um den primären Endpunkt handelt, wird dieser ergänzend dargestellt.

Leukämische Transformation

Die leukämische Transformation ist in der Studie SIMPLIFY-1 operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer leukämischen Transformation, definiert als Anstieg der Blastenzahl im Knochenmark von $\geq 20\%$ oder ein Blastengehalt im peripheren Blut von $\geq 20\%$ in Verbindung mit einer absoluten Blastenzahl von $\geq 1 \times 10^9/L$, die ≥ 2 Wochen anhält.

Die Transformation einer Myelofibrose in eine akute myeloische Leukämie ist als ungünstiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben zu werten und wird als patientenrelevant erachtet.

Die Ergebnisse der Studie SIMPLIFY-1 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bei insgesamt nur einem beobachteten Ereignis.

Transfusionsfreiheit

Der Endpunkt Transfusionsfreiheit wurde in der Studie SIMPLIFY-1 operationalisiert als:

- Anteil an Personen, die mindestens 24 Wochen keine RBC-Transfusionen erhalten haben (Transfusionsfreiheit).
- Anteil an Personen, die mindestens 24 Wochen keine RBC-Transfusionen erhalten haben und keinen Hb-Wert < 8 g/dl hatten.
- Anteil an Personen, die zu Woche 24 eine 12-wöchige Transfusionsunabhängigkeit mit einem Hb erreicht hatten, der nicht unter 8 g/dl liegen durfte (Fälle, die mit klinisch manifesten Blutungen einhergehen, werden ausgeschlossen).
- Anteil an Personen, die zu Woche 24 eine 12-wöchige Transfusionsunabhängigkeit mit einem Hb, der in diesem Zeitraum nicht unter 8 g/dl liegen durfte, erreicht hatten und zu Baseline transfusionsabhängig waren (Fälle, die mit klinisch manifesten Blutungen einhergehen, werden ausgeschlossen).
- Ereigniszeit für die mediane Zeit bis zur (ersten) 12-wöchigen Transfusionsunabhängigkeit mit einem Hb, der nicht unter 8 g/dl liegen durfte.

Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsunabhängigkeit) stellt grundsätzlich ein relevantes Therapieziel dar. Grundsätzlich kann eine Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen einen patientenrelevanten Endpunkt darstellen.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet gibt es jedoch sowohl Patientinnen und Patienten, die auf regelmäßige Transfusionen angewiesen sind, als auch solche, die keine beziehungsweise nur gelegentliche, supportive Erythrozytentransfusionen bei Anämie-bedingten Symptomen benötigen. In der Studie SIMPLIFY-1 wurden 57 % der Patientinnen und Patienten im Momelotinib-Arm und 45,7 % im Vergleichsarm als chronisch transfusionsabhängig zu Baseline eingestuft. Bezüglich der Operationalisierung der Transfusionsabhängigkeit zu Baseline bestehen Unsicherheiten. Darüber hinaus zeigt sich eine geringe Transfusionslast zu Baseline.

Es wurden in den Studienunterlagen keine Kriterien präspezifiziert, wann Bluttransfusionen erfolgen sollten. In der Regel wird die Indikation zu einer Bluttransfusion nicht nur anhand von Laborwerten (zum Beispiel Hämoglobin) gestellt, sondern auch das klinische Gesamtbild berücksichtigt. Angaben zu näheren Kriterien für die Gabe von Transfusionen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht dargelegt. Aus den fehlenden Informationen resultiert die Unsicherheit, inwieweit Transfusionen in den unterschiedlichen Studienzentren unter vergleichbaren Bedingungen verabreicht wurden und ob dies dem deutschen Versorgungskontext entspricht.

Weil nur die Hälfte der Patientinnen und Patienten der Studie SIMPLIFY-1 transfusionsabhängig zu Baseline war, ist die Aussagekraft einer Analyse der Gesamtpopulation eingeschränkt.

Aufgrund der voranstehend genannten relevanten Unsicherheiten, werden die Ergebnisse der SIMPLIFY-1 als nicht ausreichend belastbar bewertet, um hieraus einen Zusatznutzen abzuleiten. Die Ergebnisse werden ergänzend dargestellt.

Transfusionsabhängigkeit

Als Transfusionsabhängigkeitsrate wird der Anteil an Personen definiert, der nach 24 Wochen transfusionsabhängig ist. Dabei wird die Transfusionsabhängigkeitsrate in der Studie SIMPLIFY- 1 definiert als eines der folgenden Kriterien:

- Mindestens 4 Einheiten an RBC-Transfusionen in den vorangegangenen 8 Wochen oder
- Hämoglobinlevel < 8 g/dl in den vorangegangenen 8 Wochen
- Fälle, die mit klinisch manifesten Blutungen einhergehen, werden ausgeschlossen.
- Letzte Studienvisite der Behandlungsphase vor Tag 162 (fehlender Wert zu Woche 24)

Im vorliegenden Anwendungsgebiet gibt es sowohl Patientinnen und Patienten, die auf regelmäßige Transfusionen angewiesen sind, als auch solche, die keine beziehungsweise nur gelegentliche, supportive Erythrozytentransfusionen bei Anämie-bedingten Symptomen benötigen.

Es wurden in den Studienunterlagen keine Kriterien präspezifiziert, wann Bluttransfusionen erfolgen sollten. In der Regel wird die Indikation zu einer Bluttransfusion nicht nur anhand von Laborwerten (zum Beispiel Hämoglobin) gestellt, sondern auch das klinische Gesamtbild berücksichtigt. Angaben zu näheren Kriterien für die Gabe von Transfusionen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht dargelegt. Aus den fehlenden Informationen resultiert die Unsicherheit, inwieweit Transfusionen in den unterschiedlichen Studienzentren unter vergleichbaren Bedingungen verabreicht wurden und ob dies dem deutschen Versorgungskontext entspricht.

Eine weitere Unsicherheit resultiert daraus, dass in der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Operationalisierung auch Personen aufgrund zu kurzer Beobachtungszeit oder eines niedrigen Hb-Werts als transfusionsabhängig galten, selbst wenn sie keine Transfusionen erhalten hatten.

Vor diesem Hintergrund wird der Endpunkt nicht als patientenrelevant angesehen und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Symptomatik mittels MPN-SAF

Die Symptomatik wurde in der Studie SIMPLIFY-1 anhand des MPN-SAF zu Baseline und anschließend in einem 4-Wochen Zyklus erhoben.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Brief Fatigue Inventory

Der pharmazeutische Unternehmer legt Analysen für die Verbesserung und Verschlechterung des BFI-Gesamtscores sowie der beiden Subdomänen Fatigue-Score und Interferenz-Score um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 24 ($\geq 1,5$ Punkte) vor.

Es zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

PGIC

Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen zu Woche 24 vor. Diesbezüglich werden positive Responder als Personen mit jeglicher Symptomverbesserung, also „ganz erheblich verbessert“, „deutlich verbessert“ oder „geringfügig verbessert“ definiert.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

EQ 5D-VAS

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie SIMPLIFY-1 anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQoL-5-Dimensions (EQ 5D) erhoben.

Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen vor.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wird in der Studie SIMPLIFY-1 anhand des SF-36 erhoben. Für die Nutzenbewertung werden Responderanalysen mit 15%-igen Responsekriterium zu Woche 24 vorgelegt.

Bezüglich der Lebensqualität zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Nebenwirkungen

In der Studie SIMPLIFY-1 begann die Erfassung und Überwachung von unerwünschten Ereignissen (UE) mit der ersten Studienmedikation und wurde während der verblindeten 24-wöchigen Behandlungsphase bis zur ersten Studienmedikation mit Momelotinib in der Open-Label-Behandlungsphase oder bis 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienbehandlung fortgesetzt.

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Bei nahezu allen Studienteilnehmern traten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE) und Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Therapieabbrüche aufgrund von UE

Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten für Momelotinib gegenüber Ruxolitinib.

Spezifische UE

Im Detail zeigt sich bei den Ergebnissen zu schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für den PT „Anämie“ ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Momelotinib gegenüber Ruxolitinib.

Fazit zu Nebenwirkungen

In der Gesamtbetrachtung ergibt sich hinsichtlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen für Momelotinib ein Nachteil im Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE. Im Detail zeigt sich bei den spezifischen UE ein einzelner relevanter Unterschied bei dem PT „Anämie“ mit einem Effekt zugunsten von Momelotinib gegenüber Ruxolitinib.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Momelotinib zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei Erwachsenen 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, liegen aus der Studie SIMPLIFY-1 Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität sowie zu unerwünschten Ereignissen vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich hinsichtlich einer leukämischen Transformation keine relevanten Unterschiede bei insgesamt nur 1 beobachteten Ereignis. In den Endpunkten zur Symptomatik (MPN-SAF, BFI), zum Schweregrad der Symptome (PGIC) sowie zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigen sich ebenfalls keine relevanten Unterschiede.

Hinsichtlich der Lebensqualität, die anhand des SF-36 erhoben wurde, lässt sich kein relevanter Unterschied feststellen.

Basierend auf den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Momelotinib ein Nachteil im Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE. Im Detail zeigt sich bei den spezifischen UE ein einzelner relevanter Unterschied bei dem PT „Anämie“ mit einem Effekt zugunsten von Momelotinib gegenüber Ruxolitinib.

In der Gesamtschau wird für Momelotinib im Vergleich zu Ruxolitinib für die Gruppe der Patientinnen und Patienten, die nicht mit JAK-Inhibitoren therapiert wurden, ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Für die Nutzenbewertung liegen Daten der randomisierten, doppelblinden Studie SIMPLIFY-1 vor.

Die Ergebnisse aus der Studie SIMPLIFY-1 basieren auf einer post-hoc definierten Teilpopulation mit einem Hämoglobin-(Hb)-Wert < 10 g/dl (mITT). Durch den nachträglichen Ausschluss von Personen ergaben sich Unterschiede in der Verteilung von prognostisch möglicherweise relevanten Faktoren. So zeigten sich Unterschiede von > 10 % in den Baseline-Charakteristika Krankheitstyp, JAK2V617F-Mutation und Transfusionsfreiheit.

Das Verzerrungspotential auf Studien- sowie Endpunktebene wird insgesamt als hoch eingestuft.

In der Gesamtschau resultiert bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen.

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie SIMPLIFY-2 sowie der Studie MOMENTUM vorgelegt.

Studie SIMPLIFY-2

Bei der Studie SIMPLIFY-2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene, Phase-III-Studie, in welcher Momelotinib gegenüber der besten verfügbaren Therapie (best available therapy, BAT) verglichen wurde. Die Studie besteht aus einer 24-wöchigen randomisierten, Behandlungsphase. Daran schließt sich eine erweiterte Behandlungsphase an, in der Teilnehmende aus beiden Studienarmen nach Abschluss der 24-wöchigen Behandlungsphase Momelotinib erhalten konnten. Für die Nutzenbewertung wird die 24-wöchige Behandlungsphase herangezogen. Die BAT wurde im Vergleichsarm nach dem Ermessen des Prüfpersonals verabreicht und konnte in der Behandlungsphase angepasst werden. Häufige im Rahmen der BAT eingesetzte Wirkstoffe waren Ruxolitinib (89,7 %), Hydroxyurea (15,4 %) und Prednisolon (10,3 %).

Die Studienpopulation der Studie SIMPLIFY-2 umfasst mit dem JAK-Inhibitor Ruxolitinib vorbehandelte Erwachsene mit Myelofibrose und einer Splenomegalie, deren vorherige Behandlung mit der der Notwendigkeit einer Erythrozytentransfusion und/oder Thrombozytopenie oder Anämie oder Blutung verbunden war. In die Studie wurden insgesamt 156 Personen eingeschlossen und 2:1 randomisiert stratifiziert nach Transfusionsabhängigkeit (ja / nein) und TSS-Baseline-Wert (< 18 / ≥ 18) (ITT-Population). Die ITT-Population umfasst 104 Personen im Momelotinib-Arm und 52 Personen im Kontroll-Arm.

Um die Studienpopulation auf das Anwendungsgebiet einzugrenzen, das Patientinnen und Patienten mit einer moderaten oder schweren Anämie umfasst, wurde post hoc eine Population definiert, welche Personen mit einem Hämoglobin-(Hb)-Wert < 10 g/dl abbildet (mITT-Population) und zur Nutzenbewertung herangezogen wird.

Die für die Nutzenbewertung relevante Population umfasst 105 Personen (Momelotinib-Arm N = 66; Kontroll-Arm N = 39).

Primärer Endpunkt der Studie war die Verringerung des Milzvolumens um ≥ 35 %. Die im April 2019 abgeschlossene Studie wurde in 55 Studienzentren in Nordamerika und Europa durchgeführt.

Für die Studie wurden insgesamt drei Datenschnitte durchgeführt:

- 25. Juni 2019 (finaler Datenschnitt)
- 28. Juli 2016 (Ende der randomisierten Behandlungsphase; Interim-Analyse Woche 24)
- 12. September 2017

Für die Nutzenbewertung von Momelotinib wird der Datenschnitt vom 25. Juni 2019 herangezogen.

Studie MOMENTUM

Bei der Studie MOMENTUM handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Phase-III-Studie, in welcher Momelotinib mit Danazol verglichen wurde. Die Studie besteht aus einer 24-wöchigen randomisierten, kontrollierten und verblindeten Behandlungsphase. Daran schließt sich eine Open-Label-Behandlungsphase an, in der Teilnehmende aus dem Interventionsarm nach Abschluss der 24-wöchigen Behandlungsphase weiter Momelotinib erhalten konnten. Teilnehmende aus dem Danazol-Arm konnten nach Abschluss der 24-wöchigen Behandlungsphase entweder Momelotinib oder bis zu 48 Wochen Danazol erhalten. Für die Nutzenbewertung wird die 24-wöchige verblindete Behandlungsphase herangezogen.

Die Studienpopulation der Studie MOMENTUM umfasst mit den JAK-Inhibitoren Ruxolitinib oder Fedratinib vorbehandelte Erwachsene mit symptomatischer Myelofibrose und einer Splenomegalie. Die Teilnehmenden hatten eine Anämie (Hb < 10 g/dl) und Transfusionsbedarf oder UE Grad 3-4 (Thrombozytopenie, Anämie oder Blutungen) unter vorheriger Therapie mit einem JAK-Inhibitor. In die Studie wurden insgesamt 195 Personen eingeschlossen und 2:1 randomisiert.

Primärer Endpunkt der Studie war die MFSAF-TSS-Ansprechrates zu Woche 24. Die im Dezember 2022 abgeschlossene Studie wurde in 107 Studienzentren in Amerika, Europa, Asien und Australien durchgeführt.

Für die Studie wurden folgende Datenschnitte durchgeführt:

- 17. Januar 2023 (Datenschnitt zur Schließung der Datenbank)
- 3. Dezember 2021 (Ende der doppelblinden Behandlungsphase)

Für die Nutzenbewertung von Momelotinib wird der Datenschnitt vom 3. Dezember 2021 herangezogen. Für den Endpunkt Milzansprechen wird der Datenschnitt vom 17. Januar 2023 herangezogen.

Mortalität

Der Endpunkt Gesamtüberleben war in der Studie SIMPLIFY-2 operationalisiert als Zeitspanne (in Monaten) von der ersten Dosierung in der verblindeten Behandlungsphase bis zum Tod unabhängig von der Todesursache. Die Erfassung des Gesamtüberlebens erfolgte nur bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis der 24-wöchigen Behandlungsphase. In der Studie MOMENTUM war das Gesamtüberleben definiert als Zeitspanne von der ersten Dosierung oder dem Zeitpunkt der Randomisierung von Personen, die keine Behandlung erhalten haben bis zum Tod unabhängig von der Todesursache. Die Erfassung des Gesamtüberlebens erfolgte bis zu 7 Jahre nach der ersten Dosis der Studienmedikation.

In den Studien SIMPLIFY-2 und MOMENTUM zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Milzansprechen mittels CT/MRT

In der Studie SIMPLIFY-2 stellte das Milzansprechen den primären Endpunkt dar. In der Studie MOMENTUM wurde dieser als sekundärer Endpunkt definiert.

Die Milzansprechrates war in beiden Studien definiert als der Anteil Personen mit einer Milzvolumenreduktion um $\geq 35\%$ gemessen mittels MRT oder CT zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline. Personen, die eine fehlende Baseline-Untersuchung oder eine fehlende Untersuchung nach 24 Wochen aufwiesen (Baseline vs. nach 24 Wochen) oder deren Untersuchungen mit verschiedenen bildgebenden Verfahren durchgeführt worden sind, wurden als Non-Responder betrachtet.

Eine lang anhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome wird als patientenrelevant erachtet. Vorliegend wurde das Milzansprechen ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erhoben.

Diesbezüglich zeigt sich in der Studie SIMPLIFY-2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Da es sich um den primären Endpunkt handelt, wird dieser ergänzend dargestellt.

In der Studie MOMENTUM zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Momelotinib im Vergleich zu Danazol. Dieser Vorteil wird in Verbindung mit dem Vorteil im Symptomansprechen (MFSAF) als ein patientenrelevanter Effekt mit einer klinisch relevanten Verbesserung gewertet.

Leukämische Transformation

Die leukämische Transformation ist in der Studie SIMPLIFY-2 operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer leukämischen Transformation, definiert als Anstieg der Blastenzahl im Knochenmark von $\geq 20\%$ oder ein Blastengehalt im peripheren Blut von $\geq 20\%$ in Verbindung mit einer absoluten Blastenzahl von $\geq 1 \times 10^9/L$, die ≥ 2 Wochen anhält.

Die Transformation einer Myelofibrose in eine akute myeloische Leukämie ist als ungünstiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben zu werten und wird als patientenrelevant erachtet.

Die Ergebnisse der Studie SIMPLIFY-2 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bei insgesamt nur 3 beobachteten Ereignissen.

Transfusionsfreiheit

Der Endpunkt Transfusionsfreiheit wurde in der Studie SIMPLIFY-2 operationalisiert als:

- Anteil an Personen, die mindestens 24 Wochen keine RBC-Transfusionen erhalten haben (Transfusionsfreiheit).
- Anteil an Personen, die mindestens 24 Wochen keine RBC-Transfusionen erhalten haben und keinen Hb-Wert < 8 g/dl hatten.
- Anteil an Personen, die zu Woche 24 eine 12-wöchige Transfusionsunabhängigkeit mit einem Hb erreicht hatten, der nicht unter 8 g/dl liegen durfte (Fälle, die mit klinisch manifesten Blutungen einhergehen, werden ausgeschlossen).
- Anteil an Personen, die zu Woche 24 eine 12-wöchige Transfusionsunabhängigkeit mit einem Hb, der in diesem Zeitraum nicht unter 8 g/dl liegen durfte, erreicht hatten und zu Baseline transfusionsabhängig waren (Fälle, die mit klinisch manifesten Blutungen einhergehen, werden ausgeschlossen).
- Ereigniszeit für die mediane Zeit bis zur (ersten) 12-wöchigen Transfusionsunabhängigkeit mit einem Hb, der nicht unter 8 g/dl liegen durfte.

In der Studie MOMENTUM wurde der Endpunkt Transfusionsfreiheit operationalisiert als:

- Anteil an Personen, die mindestens 24 Wochen keine RBC-Transfusionen erhalten haben (Transfusionsfreiheit).
- Anteil an Personen, die zu Woche 24 eine 12-wöchige Transfusionsunabhängigkeit mit einem Hb erreicht hatten, der nicht unter 8 g/dl liegen durfte (Fälle, die mit klinisch manifesten Blutungen einhergehen, werden ausgeschlossen).
- Anteil an Personen, die zu Woche 24 eine 12-wöchige Transfusionsunabhängigkeit mit einem Hb, der in diesem Zeitraum nicht unter 8 g/dl liegen durfte, erreicht hatten und zu Baseline transfusionsabhängig waren (Fälle, die mit klinisch manifesten Blutungen einhergehen, werden ausgeschlossen).

Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsunabhängigkeit) stellt grundsätzlich ein relevantes Therapieziel dar.

Grundsätzlich kann eine Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen einen patientenrelevanten Endpunkt darstellen.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet gibt es jedoch sowohl Patientinnen und Patienten, die auf regelmäßige Transfusionen angewiesen sind, als auch solche, die keine beziehungsweise nur gelegentliche, supportive Erythrozytentransfusionen bei Anämie-bedingten Symptomen benötigen. In der Studie SIMPLIFY-2 wurden 78,8 % der Patientinnen und Patienten im Momelotinib-Arm und 64,1 % im Vergleichsarm als chronisch transfusionsabhängig zu Baseline eingestuft. In der Studie MOMENTUM waren es im Momelotinib-Arm 48,5 % und im Vergleichsarm 52,3 % der Patientinnen und Patienten. Zusätzlich zeigte sich in der Studie MOMENTUM eine geringe Transfusionslast zu Baseline.

Es wurden in den Studienunterlagen keine Kriterien präspezifiziert, wann Bluttransfusionen erfolgen sollten. In der Regel wird die Indikation zu einer Bluttransfusion nicht nur anhand von Laborwerten (zum Beispiel Hämoglobin) gestellt, sondern auch das klinische Gesamtbild berücksichtigt. Angaben zu näheren Kriterien für die Gabe von Transfusionen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht dargelegt. Aus den fehlenden Informationen resultiert die Unsicherheit, inwieweit Transfusionen in den unterschiedlichen Studienzentren unter vergleichbaren Bedingungen verabreicht wurden und ob dies dem deutschen Versorgungskontext entspricht.

Weil nur die Hälfte der Patientinnen und Patienten der Studie MOMENTUM transfusionsabhängig zu Baseline war, ist die Aussagekraft einer Analyse der Gesamtpopulation eingeschränkt. Aufgrund der voranstehend genannten relevanten Unsicherheiten, werden die Ergebnisse der Studie MOMENTUM als nicht ausreichend belastbar bewertet, um hieraus einen Zusatznutzen abzuleiten. Die Ergebnisse werden ergänzend dargestellt.

Transfusionsabhängigkeit

Als Transfusionsabhängigkeitsrate wird der Anteil an Personen definiert, der nach 24 Wochen transfusionsabhängig ist. Dabei wird der Endpunkt in der Studie SIMPLIFY- 2 definiert als eines der folgenden Kriterien:

- Mindestens 4 Einheiten an RBC-Transfusionen in den vorangegangenen 8 Wochen oder
- Hämoglobinlevel < 8 g/dl in den vorangegangenen 8 Wochen
- Fälle, die mit klinisch manifesten Blutungen einhergehen, werden ausgeschlossen.
- Letzte Studienvisite der Behandlungsphase vor Tag 162 (fehlender Wert zu Woche 24)

In der Studie MOMENTUM wird die Transfusionsabhängigkeit definiert als eines der folgenden Kriterien:

- Bedarf von ≥ 4 Einheiten an RBC- oder Vollbluttransfusionen in den 8 Wochen vor der ersten Dosierung beziehungsweise Randomisierung.
- Assoziiert mit einem Hämoglobinlevel $\leq 9,5$ g/dl
- Fälle, die mit klinisch manifesten Blutungen einhergehen, werden ausgeschlossen.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet gibt es sowohl Patientinnen und Patienten, die auf regelmäßige Transfusionen angewiesen sind, als auch solche, die keine beziehungsweise nur gelegentliche, supportive Erythrozytentransfusionen bei Anämie-bedingten Symptomen benötigen.

Es wurden in den Studienunterlagen keine Kriterien präspezifiziert, wann Bluttransfusionen erfolgen sollten. In der Regel wird die Indikation zu einer Bluttransfusion nicht nur anhand von Laborwerten (zum Beispiel Hämoglobin) gestellt, sondern auch das klinische Gesamtbild berücksichtigt. Angaben zu näheren Kriterien für die Gabe von Transfusionen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht dargelegt. Aus den fehlenden Informationen resultiert die Unsicherheit, inwieweit Transfusionen in den unterschiedlichen Studienzentren unter vergleichbaren Bedingungen verabreicht wurden und ob dies dem deutschen Versorgungskontext entspricht.

Eine weitere Unsicherheit resultiert daraus, dass in der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Operationalisierung der Studie SIMPLIFY-2 auch Personen aufgrund zu kurzer Beobachtungszeit oder eines niedrigen Hb-Werts als transfusionsabhängig galten, selbst wenn sie keine Transfusionen erhalten hatten.

Vor diesem Hintergrund wird der Endpunkt nicht als patientenrelevant angesehen und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

MFSAF

Die Symptomatik wurde in der Studie MOMENTUM mittels des MFSAF v.4.0 erhoben.

In seiner schriftlichen Stellungnahme reichte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen mit einem Responsekriterium von 15 % zu Woche 24 ein.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Momelotinib im Vergleich zu Danazol.

Brief Fatigue Inventory

Für die Nutzenbewertung liegen Analysen für die Verbesserung und Verschlechterung des BFI-Gesamtscores sowie der beiden Subdomänen Fatigue-Score und Interferenz-Score um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 ($\geq 1,5$ Punkte) vor. In der Studie MOMENTUM wurde das Symptom Fatigue bereits mittels MFSAF v4.0 TSS ausgewertet und wird daher hier nicht berücksichtigt.

Aufgrund geringer Rücklaufquoten, die sich bereits zu Woche 4 zeigen (Momelotinib 68,2 % und BAT: 66,6 %) und sich bis zu Woche 24, insbesondere im Interventionsarm, weiterhin verschlechtern (Momelotinib: 40,9 %; BAT: 58,9 %) liegen keine für die Studie SIMPLIFY-2 verwertbaren Daten vor. Zudem bestehen große Unterschiede in der Rücklaufquote (≥ 15 %) zwischen den Behandlungsarmen.

Patient Global Impression of Severity (PGIS)

Der PGIS wurde in der Studie MOMENTUM erhoben. Es fehlen Angaben, wie mit fehlenden Werten zu Baseline und / oder Woche 24 umgegangen wurde.

Es zeigen sich für Momelotinib positive Effekte für die Items Schweregrad der Symptome sowie Schweregrad der Fatigue. Anhand des Hedges' g lässt sich nicht ableiten, dass ein klinisch relevanter Effekt vorliegt.

Patient Global Impression of Change (PGIC)

Der pharmazeutische Unternehmer legt bezüglich des PGIC Responderanalysen zu Woche 24 aus den Studien SIMPLIFY-2 und MOMENTUM vor.

Bei gleicher Fragestellung liefert der PGIS aussagekräftigere Ergebnisse als der PGIC, daher werden für die Studie MOMENTUM die Analysen des PGIS herangezogen.

In der Studie SIMPLIFY-2 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Momelotinib im Vergleich zu BAT.

EQ 5D-VAS

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie SIMPLIFY-2 anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQoL-5-Dimensions (EQ 5D) erhoben.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

EORTC-QLQ-C30

Der EORTC QLQ-C30 wurde in der Studie MOMENTUM zu Baseline und Woche 12 sowie 24 erhoben. Aufgrund niedriger Rücklaufquoten werden für die Nutzenbewertung nur die Ergebnisse zu Woche 12 herangezogen.

Für die Endpunkte Fatigue und Schmerzen liegen positive Effekte für Momelotinib vor. Anhand des Hedges' g lässt sich nicht ableiten, dass ein klinisch relevanter Effekt vorliegt.

Lebensqualität

SF36

Die Lebensqualität wird in der Studie SIMPLIFY-2 anhand des SF-36 erhoben. Für die Nutzenbewertung werden Responderanalysen mit 15%-igen Responsekriterium zu Woche 24 vorgelegt.

Aufgrund geringer Rücklaufquoten, die sich bereits zu Woche 4 zeigen (Momelotinib und BAT: jeweils 66,7 %) und sich bis zu Woche 24, insbesondere im Interventionsarm, weiterhin verschlechtern (Momelotinib: 39,4 %; BAT: 59,0 %) liegen keine verwertbaren Daten für den SF-36 vor. Zudem bestehen große Unterschiede in der Rücklaufquote ($\geq 15\%$) zwischen den Behandlungsarmen.

EORTC-QLQ-C30

Der EORTC QLQ-C30 wurde in der Studie MOMENTUM zu Baseline und Woche 12 sowie 24 erhoben. Aufgrund niedriger Rücklaufquoten werden für die Nutzenbewertung nur die Ergebnisse zu Woche 12 herangezogen.

Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Nebenwirkungen

In der Studie SIMPLIFY-2 beginnt die Erfassung und Überwachung von UE mit der ersten Studienmedikation während der 24-wöchigen Behandlungsphase. In der Momelotinib-Behandlungsgruppe erfolgt die Beobachtung der UE bis 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation oder der ersten Studienmedikation während der erweiterten Behandlungsphase (je nachdem was früher eintrat). In der BAT-Behandlungsgruppe erfolgt die Beobachtung bis zu 28 Wochen nach der Randomisierung, bis 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation oder der letzten Dosis während der 24-wöchigen Behandlungsphase oder der ersten Studienmedikation während der erweiterten Behandlungsphase (je nachdem was früher eintrat).

In der Studie MOMENTUM beginnt die Erfassung und Überwachung von UE mit der ersten Studienmedikation Momelotinib oder Danazol während der verblindeten 24-wöchigen Behandlungsphase.

Hierbei werden alle UE, die nach der Studienaufnahme, vor der Behandlung, während der Behandlung oder innerhalb von 30 Tagen nach Beendigung der Behandlung auftreten, erfasst.

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Bei nahezu allen Studienteilnehmern in den Studien SIMPLIFY-2 und MOMENTUM traten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE) und Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) liegen weder in der Studie SIMPLIFY-2 noch in der Studie MOMENTUM statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Therapieabbrüche aufgrund von UE

In der Studie SIMPLIFY-2 ergibt sich für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten für Momelotinib.

In der Studie MOMENTUM liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Spezifische UE

Hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse mit einer Inzidenz ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten zeigt sich für Pneumonie (PT) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten für Momelotinib in der Studie MOMENTUM.

Bezüglich schwerer unerwünschter Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 mit Inzidenz ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten liegt für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) sowie für Pneumonie (PT) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten für Momelotinib in der Studie MOMENTUM vor.

Fazit zu Nebenwirkungen

In der Gesamtbetrachtung ergibt sich hinsichtlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen für Momelotinib im Vergleich zu BAT ein Nachteil im Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE in der Studie SIMPLIFY-2. Im Detail liegen Vorteile für einzelne spezifische UE vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung für Momelotinib zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome von Erwachsenen mit moderater oder schwerer Anämie mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia-Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle-Thrombozythämie-Myelofibrose, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, werden die randomisierten Phase-III-Studien SIMPLIFY-2 und MOMENTUM zugrunde gelegt. In der Studie SIMPLIFY-2 wurde Momelotinib mit Best available therapy (BAT) und in der Studie MOMENTUM wurde Momelotinib mit Danazol verglichen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in beiden Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich des Endpunktes Milzansprechen zeigt sich in der Studie SIMPLIFY-2 kein statistisch signifikanter Unterschied. In der Studie MOMENTUM zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Momelotinib, der in Verbindung mit dem Vorteil für Momelotinib im

Symptomansprechen (MFSAF) als ein patientenrelevanter Effekt mit einer klinisch relevanten Verbesserung gewertet wird. Hinsichtlich einer leukämischen Transformation, die in der Studie SIMPLIFY-2 erhoben wurde, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied bei insgesamt nur 3 beobachteten Ereignissen.

Aus den weiteren Endpunkten zur Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, BFI) geht kein relevanter Unterschied hervor. Hinsichtlich der Endpunkte zum Schweregrad der Symptome (PGIC) lässt sich aus der Studie SIMPLIFY-2 ein Vorteil für Momelotinib im Vergleich zu BAT feststellen. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigen sich keine relevanten Unterschiede.

Hinsichtlich der Lebensqualität, die anhand des SF-36 und des EORTC-QLQ-C30 erhoben wurde, lässt sich kein relevanter Unterschied feststellen.

Basierend auf den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Momelotinib ein Nachteil im Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE in der Studie SIMPLIFY-2. Im Detail zeigt sich bei den spezifischen UE ein Vorteil für Momelotinib im Vergleich zu Danazol in einzelnen spezifischen UE.

In der Gesamtschau wird aufgrund der positiven Effekte von Momelotinib auf das Milzansprechen in Verbindung mit einer Verbesserung der Symptomatik und einer Verbesserung im Schweregrad der Symptome für die Gruppe der Patientinnen und Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

Aussagekraft der Nachweise

Für die Nutzenbewertung liegen die Daten der randomisierten Studien SIMPLIFY-2 und MOMENTUM vor.

Dies vorliegenden Ergebnisse aus der Studie SIMPLIFY-2 basieren auf einer post-hoc gebildeten Teilpopulation mit einem Hämoglobin-(Hb)-Wert < 10 g/dl (mITT). Durch den nachträglichen Ausschluss von Personen ergaben sich Unterschiede in der Verteilung von prognostisch möglicherweise relevanten Faktoren. Es zeigten sich Unterschiede von > 10 % im Anteil von ausgeschlossenen Personen zwischen den Studienarmen. Weiter ergaben sich Unterschiede von > 10 % in den Baseline-Charakteristika Geschlecht, Region, zytogenetische Bewertung, Transfusionsabhängigkeit sowie Transfusionen, Dosisanpassungen und Anämie vom CTCAE-Grad ≥ 3 während der Ruxolitinib-Vorbehandlung. Die SIMPLIFY-2 ist eine offene Studie, durch die fehlende Verblindung wird das Verzerrungspotential, insbesondere für subjektiv erhobenen Endpunkte, als hoch eingeschätzt.

Den Ergebnissen der Studie MOMENTUM liegt insgesamt ein hohes Verzerrungspotential zugrunde, aufgrund von Imbalancen in den Baseline-Charakteristika Krankheitstyp und DIPSS.

Der in der Studie MOMENTUM eingesetzte Komparator Danazol hat im Gegensatz zum in der Studie SIMPLIFY-2 als Teil der BAT eingesetzten Wirkstoff Ruxolitinib bedingt durch den Wirkungsmechanismus keinen bekannten Effekt auf das Milzvolumen.

Das Verzerrungspotential auf Studien- sowie Endpunktebene wird für beide Studien insgesamt als hoch eingestuft.

In der Gesamtschau resultiert bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Omjara mit dem Wirkstoff Momelotinib.

Momelotinib wurde als Orphan Drug 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, zugelassen.

Die Nutzenbewertung basiert auf den Studien SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2 und MOMENTUM und unterscheidet zwei Patientengruppen, die noch nicht mit JAK-Inhibitoren behandelt wurden oder die bereits JAK-Inhibitoren erhalten haben:

- 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
- 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

Zu Patientengruppe a)

Der Nutzenbewertung von Momelotinib wird die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Phase-III-Studie SIMPLIFY-1 zugrunde gelegt, in welcher Momelotinib mit Ruxolitinib verglichen wurde.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bezüglich der Endpunktkategorie Morbidität ergeben sich für Momelotinib weder positive noch negative Effekte.

Hinsichtlich der Endpunktkategorie Lebensqualität wird kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied abgeleitet.

Basierend auf den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Momelotinib ein Nachteil im Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE. Im Detail liegt ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Momelotinib in einem einzelnen spezifischen UE vor.

In der Gesamtschau wird für Momelotinib ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt, festgestellt.

Relevante Unsicherheiten ergeben sich durch den Zuschnitt der für die Nutzenbewertung relevanten mITT-Population. Es zeigten sich Unterschiede von > 10 % in den Baseline-Charakteristika Krankheitstyp, JAK2V617F-Mutation und Transfusionsfreiheit. Das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene wird für die Studie insgesamt als hoch eingestuft.

Insgesamt wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als „Anhaltspunkt“ eingestuft.

Zu Patientengruppe b)

Der Nutzenbewertung von Momelotinib werden die randomisierten, Phase-III-Studien SIMPLIFY- 2 und MOMENTUM zugrunde gelegt. In der Studie SIMPLIFY-2 wurde Momelotinib, mit Best available therapy (BAT) verglichen. Häufige im Rahmen der BAT eingesetzte Wirkstoffe waren Ruxolitinib (89,7 %), Hydroxyurea (15,4 %) und Prednisolon (10,3 %). In der Studie MOMENTUM wurde Momelotinib mit Danazol verglichen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bezüglich der Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich im Endpunkt Milzansprechen ein statistisch signifikanter Vorteil für Momelotinib, der in Verbindung mit dem Vorteil für Momelotinib im Symptomansprechen (MFSAF) als ein patientenrelevanter Effekt mit einer klinisch relevanten Verbesserung gewertet wird. Zusätzlich zeigt sich eine Verbesserung im Schweregrad der Symptome (PGIC).

Hinsichtlich der Endpunktkategorie Lebensqualität wird kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied abgeleitet.

Basierend auf den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Momelotinib ein Nachteil im Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE. Im Detail zeigt sich bei den spezifischen UE ein Vorteil für Momelotinib im Vergleich zu Danazol in einzelnen spezifischen UE.

In der Gesamtschau wird für Momelotinib ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

Aufgrund relevanter Unsicherheiten, die sich unter anderem durch den Zuschnitt der für die Nutzenbewertung relevanten mITT-Population und Imbalancen in den Baseline-Charakteristika ergeben, wird die Aussagekraft der Nachweise in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Im dem vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Dossier liegen bezüglich der Patientenzahlen Unsicherheiten, aufgrund von fehlender Berücksichtigung potenzieller Diagnosecodes und einer fehlenden Berücksichtigung eines Teils der symptomatischen Patientinnen und Patienten, vor. Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Fedratinib zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 2. September 2021). Unter Zugrundelegung der Anteilswerte zur Anämie aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, welche mit Unsicherheiten behaftet sind (die Anteilswerte könnten gegebenenfalls auch höher liegen), unter Auslassung der bei dem Verfahren zu Fedratinib vorgenommenen Eingrenzung auf die Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/l$, ergeben sich folgende Patientenzahlen: Für Patientengruppe a) Patientinnen und Patienten die nicht mit JAK-Inhibitoren therapiert wurden ca. 460 bis 1 470 Patientinnen und Patienten und für Patientengruppe b) Patientinnen und Patienten die mit Ruxolitinib behandelt wurden ca. 210 bis 1 160 Patientinnen und Patienten.

Im Beschluss zu Fedratinib (Beschluss vom 2. September 2021) liegt eine validere Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vor, die trotz weiterhin bestehender Unsicherheiten herangezogen werden kann.

Unter Zugrundelegung der Herleitung der Patientenzahlen aus dem Verfahren zu Fedratinib (Beschluss vom 2. September 2021) mit den oben beschriebenen Änderungen ergeben sich folgende Patientenzahlen:

Ausgangsbasis (Verfahren D-650 Fedratinib): Prävalenz der Myelofibrose in Deutschland 2021 (6 629)

1. Patientinnen und Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen 53,0 % bis 73,8 % (3 513 bis 4 895)
2. Anwendung des GKV-Anteils 87,8 %; Teilpopulation der erkrankten Versicherten (3 084 bis 4 298)
- 3a. Patientinnen und Patienten mit Myelofibrose und Behandlung mit Ruxolitinib (1 694)
- 3b. Patientinnen und Patienten mit Myelofibrose und Abbruch der Behandlung mit Ruxolitinib 37,4 % (633)
3. Patientengruppe b): Patientinnen und Patienten, die ganz oder teilweise mit Ruxolitinib behandelt wurden (633 bis 1 694)
4. Patientengruppe a): therapienaive Patientinnen und Patienten (Teilpopulation der erkrankten Versicherten minus Patientengruppe b) (1 390 bis 3 665)
Berücksichtigung der Patientinnen und Patienten mit Anämie (Anteilswerte aus Angaben des pharmazeutischen Unternehmers für Momelotinib):
 - 5a. Patientengruppe a); 33 bis 40 % mit moderater bis schwerer Anämie (459 bis 1 466)
 - 5b. Patientengruppe b); 33 bis 68,18 % mit moderater bis schwerer Anämie (209 bis 1 155)

2.3 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 Omjjara (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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2024).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche

Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

- 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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Momelotinib	kontinuierlich, täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Momelotinib	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	365	365 x 200 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Momelotinib	30 FTA	5 936,41 €	2,00 €	335,74 €	5 598,67 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Tabax: 15. Juli 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

2.5 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

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten

Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- 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.

Referenzen:

Fachinformation zu Momelotinib (Omjjara); Omjjara Filmtabletten ; Stand: Januar 2024

- 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.

Referenzen:

Fachinformation zu Momelotinib (Omjjara); Omjjara Filmtabletten; Stand: Januar 2024

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 15. Februar 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Momelotinib beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Mai 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Juni 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Juni 2024 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 27. Juni 2024 vorgelegt.

Am 10. Juli 2024 wurde eine neue Version der Dossierbewertung des G-BA erstellt. Diese Version 1.1 vom 10. Juli 2024 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 15. Mai 2024 und wurde dem Unterausschuss Arzneimittel in seiner Sitzung am 9. Juli 2024 zur Kenntnis gegeben. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Juni 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. August 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juni 2024	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	19. Juni 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juni 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	2. Juli 2024 30. Juli 2024	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. August 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. August 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 15. August 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken