



Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Mometinib (D-1259)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. März 2026
von 11:16 Uhr bis 12:03 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Herr Krammer
Frau Dr. Iwamoto
Frau Gleißner
Frau Simang

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Petrides
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Heuberger
Frau Vogelmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Pohl
Herr Reimann

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 11:16 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir fahren mit den Anhörungen am heutigen Tag fort, jetzt Momelotinib zur Behandlung der Myelofibrose. Wir haben es hier mit einem Orphan zu tun, das die 30-Millionen-Euro-Grenze überschritten hat, und deshalb ist die Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Januar 2026, fußend auf dem eingereichten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Wir haben schriftliche Stellungnahmen erhalten, zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer GlaxoSmithKline, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie gemeinsam mit der MPN und von Bristol-Myers Squibb, Novartis und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer GlaxoSmithKline müssten anwesend sein Herr Krammer, Frau Dr. Iwamoto, Frau Gleißner und Frau Simang, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Petrides und Herr Professor Dr. Wörmann – ich sehe ihn nicht –, für Novartis Pharma Herr Heuberger und Frau Vogelmann, für Bristol-Myers Squibb Frau Pohl und Herr Reimann sowie für den vfa Herr Herden. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

Frau Gleißner (GSK): Das übernehme ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Gleißner.

Frau Gleißner (GSK): Danke schön. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, hier heute Stellung zu nehmen. Natürlich möchte ich zunächst das GSK-Team kurz vorstellen: Mein Name ist Erika Gleißner, und ich leite den Bereich Market Access Onkologie bei GSK. Gemeinsam mit den Kolleginnen und Kollegen aus Market Access, Herrn Martin Krammer, Biostatistik, Frau Veronika Simang, und Medizin, Frau Claudia Iwamoto, möchte ich heute mit Ihnen die erneute Nutzenbewertung von Momelotinib in der Myelofibrose bei zwei Patientenpopulationen besprechen, nämlich den JAK-Inhibitor-naiven Patienten und den mit Ruxolitinib vorbehandelten Patienten.

Worüber sprechen wir also? In der ersten Nutzenbewertung von Momelotinib hat der G-BA schon für die moderat bis schwer anämische Patientenpopulation aufgrund der gezeigten Milz-, Symptom- und Transfusionsvorteile einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Die Basis für diese Zusatznutzenbewertung war das umfassende klinische Studienprogramm von Momelotinib. Hier liegen sogar drei randomisierte kontrollierte Studien vor.

Die Myelofibrose ist eine seltene, schwerwiegende und für die Patienten hochbelastende Erkrankung. Sie weist im Kern drei Hauptausprägungen auf, nämlich zum einen die Splenomegalie, konstitutionelle Symptome und auch eine progrediente Anämie. Gerade die Anämie stellt für Patienten, die schon moderat bis schwer anämisch sind, ein großes klinisches Problem dar. Nahezu alle dieser Patienten sind im Verlauf ihrer Erkrankung auf Transfusionen angewiesen. Die häufige Folge dieser Transfusionen ist nicht nur ein organisatorisch hoher Aufwand, sondern auch erhebliche Folgekomplikationen und eine sehr ungünstige Gesamtprognose.

Welchen Mehrwert bringt hier Momelotinib? Momelotinib adressiert den bislang ungedeckten medizinischen Bedarf in dieser Indikation, da es die drei Merkmale der Myelofibrose adressieren kann, nämlich Splenomegalie, konstitutionelle Symptome und die Anämie im Besonderen. Dieser Ansatz unterscheidet Momelotinib von den anderen verfügbaren JAK-Inhibitoren. Der Hintergrund hierfür ist der andere Wirkmechanismus von Momelotinib, der ganz spezifisch Effekte auf die Erythropoese hat, und diese zeigen sich auch klinisch in den Transfusionsendpunkten.

Auch das IQWiG erkennt in seiner Bewertung bereits die Vorteile in der Transfusionsvermeidung und in Bezug auf die schwere Anämie an. Ich möchte noch einmal betonen, dass im Anwendungsgebiet eingeschlossene Patienten bereits zu Baseline alle moderat bis schwer anämisch sind, und in dieser Situation ist davon auszugehen, dass für alle Patienten eine relevante Transfusionslast vorliegt. Dies zeigt sich auch in der Studie SIMPLIFY-1. In der bewertungsrelevanten Teilpopulation ist die mittlere Transfusionslast in den letzten zwölf Wochen vor Baseline bei drei Einheiten. Aus diesem Grund ist es für diese klar definierte Patientenpopulation ein wichtiges Therapieziel, die Transfusionen zu vermeiden oder die Anzahl zu reduzieren. Genau hier zeigt Momelotinib konsistente und klinisch relevante Vorteile. In unserem Dossier haben wir verschiedene Operationalisierungen für diese Transfusionsendpunkte ausgewertet und dargestellt. Über die verschiedensten Operationalisierungen hinweg zeigt Momelotinib konsistente, klinisch relevante Vorteile, die aus unserer Sicht einen beträchtlichen Zusatznutzen darstellen.

Welche Relevanz haben diese Vorteile, die wir in den Studien gesehen haben, in der klinischen Versorgung und in der Versorgungsrealität? Hier spiegelt sich dieser Zusatznutzen bereits deutlich in der Versorgungspraxis wider. Momelotinib hat sich für die moderat bis schwer anämischen Patienten seit Marktverfügbarkeit als Therapiestandard entwickelt. Das kann man sehr schön an dem letzten Update der Leitlinie sehen; denn hier ist Momelotinib als einzige Therapieoption für genau diese Patientenpopulation explizit empfohlen.

Zusammenfassend möchten wir heute darlegen, dass Momelotinib einen klaren patientenrelevanten Zusatznutzen bietet, der sich neben der Wirksamkeit auf krankheitsbedingte Symptome und Splenomegalie vor allem in konsistenten und klinisch bedeutsamen Transfusionsvorteilen zeigt. Momelotinib ist schon der Therapiestandard für Patienten mit moderater und schwerer Anämie, und wir sind davon überzeugt, dass diese Aspekte auch in der Nutzenbewertung angemessen berücksichtigt werden sollten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Gleißner, für diese Einführung. – Meine erste Frage richtet sich anknüpfend an das, was Sie gesagt haben, an Herrn Petrides. Welchen Stellenwert, Herr Professor Petrides, haben die Erythropoese-stimulierenden Faktoren nach Ihrer Einschätzung bei den, das hat Frau Gleißner gesagt, Januskinase-Inhibitor-naiven Erwachsenen mit Myelofibrose bei krankheitsbedingter Splenomegalie oder, und darauf ist sie eingegangen, Symptomen mit moderater bis schwerer Anämie? Ist es so, dass man hier deutlich die Wirkungen sieht, die Frau Gleißner adressiert hat? Wie beurteilen Sie das aus klinischer Sicht? – Das Mikrofon ist aus, Herr Professor Petrides.

Herr Prof. Dr. Petrides (DGHO): Hören Sie mich jetzt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, sehr gut.

Herr Prof. Dr. Petrides (DGHO): Die Vorrednerin hat sich auf die randomisierten klinischen Studien SIMPLIFY bezogen, die zur Zulassung der Substanz geführt haben. Wir haben auf der anderen Seite weltweit die erste Real-Life-Studie, nicht Studie, sondern Analyse in Deutschland durchgeführt, in der insgesamt 64 Patienten von 92 insgesamt, die im Rahmen eines Compassionate-Use-Programmes von GSK behandelt werden konnten, analysiert wurden. Bereits in dieser Real-Life-Analyse haben wir zeigen können, dass die Patienten, die an einer transfusionsnotwendigen Anämie leiden, besonders von dem Einsatz von

Momelotinib profitieren. Das ist die wesentliche Schlussfolgerung unserer Analyse, mit einer doch relativ großen Zahl an Patienten gewesen, die sich jetzt in der klinischen Praxis absolut bestätigt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Petrides. – Jetzt habe ich Frau Teupen von der PatV und Frau Wilden vom GKV-SV. Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Wir haben zwei Fragen an die Experten und den pharmazeutischen Unternehmer zum Endpunkt Transfusionsvermeidung. Gibt es hier eine Effektmodifikation Alter? Vielleicht können Sie dazu etwas sagen, wie Sie das aus Ihrer praktischen Erfahrung sehen. Zur Kritik vom IQWiG an den zusätzlichen Analysen zur Transfusionsunabhängigkeit, dass diese nur zur Woche 12 erhoben wurden, an den pharmazeutischen Unternehmer die Frage: Haben Sie weitere Daten zu 24 Wochen? Das waren die beiden Fragen an die Experten zur Begründung für einen möglichen Alterseffekt oder ob das eher eine andere klinische Ursache hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Teupen. – Herr Petrides, bitte.

Herr Prof. Dr. Petrides (DGHO): Wir haben unsere Analyse nicht fortgeführt. Deshalb muss ich die Frage an den pharmazeutischen Hersteller weiterleiten, ob es zum Beispiel im Rahmen eines Registers Registeranalysen gibt, mit denen man diese Fragen beantworten kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Petrides. – Der pU war ohnehin im zweiten Teil gefragt. Herr Krammer, bitte.

Herr Krammer (GSK): Zu dem ersten Punkt, der festgestellten Altersabhängigkeit der Vorteile im Endpunkt Transfusionsvermeidung: Da ist es so, dass das aus unserer Sicht klar als Zufallsbefund zu werten ist. Warum? Für die Studie SIMPLIFY-1 allein, wir hatten drei Studien dargestellt, war es so, dass wir 61 Interaktionstests im Dossier für dieses Merkmal Alter allein durchgeführt haben. Und von diesen 61 Tests war nur für diesen einen einzigen Endpunkt der Transfusionsvermeidung eine statistische Signifikanz beim Interaktionsterm sichtbar. Das heißt, bei allen anderen Endpunkten, auch bei allen anderen transfusionsbezogenen Analysen, die wir durchgeführt haben, war ein solcher Effekt nicht sichtbar. Deshalb ist es ein Zufallsbefund.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Krammer. – Zu dem zweiten Teil, zur Kritik des IQWiG, den hatte Frau Teupen auch adressiert, Woche 12, Woche 24, auch wieder Herr Krammer.

Herr Krammer (GSK): Zuerst ist es wichtig, festzuhalten, dass die 24 Wochen Studiendauer auch vom IQWiG und G-BA als langfristiger Therapieeffekt anerkannt werden. Über dieses halbe Jahr konnte in der Studie SIMPLIFY-1 beispielsweise gezeigt werden, dass der Anteil der Patienten, die eine Transfusionsvermeidung erreichen, also keine einzige Transfusionseinheit in einem halben Jahr erhalten, unter Momelotinib im Vergleich zu Ruxolitinib verdoppelt wird. Dementsprechend ist hier aus unserer Sicht eine langfristige Beobachtung durch die Studiendauer gegeben, die sich, wenn man sich die Open-Label-Phase weiter anschaut, bei den Patienten zeigt, die Momelotinib und danach Momelotinib erhalten, dass dieser Effekt dort über die 24-Wochen-Studiendauer hinaus erhalten bleibt, wobei das dann keine vergleichenden Daten mehr sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Krammer. – Frau Teupen, Nachfrage oder ist es okay?

Frau Teupen: Die Daten liegen für Woche 24 vor? Ich kann nur sehen, dass es im Dossier steht. Darin steht, dass es nur Auswertungen zu Woche 12 und 8 gibt. Ich wollte es nur verstehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Krammer, bitte.

Herr Krammer (GSK): Genau. Die Daten liegen für 24 Wochen vor, und so haben wir sie auch primär im Dossier dargestellt. Das ist die anerkannte Operationalisierung. Da zeigen wir über

verschiedenste Transfusionsendpunkte die ganz klaren Vorteile für Momelotinib bei weniger Transfusionen, die von den Patienten gebraucht werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Das schauen wir uns noch einmal an. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Wilden vom GKV-SV, bitte. – Sie sind noch stumm, Frau Wilden. Immer noch. Das Mikro scheint kaputt zu sein. Es war gerade grün, aber man hört nichts. Wir warten noch eine Sekunde. – Dann nehmen wir Frau Krumbiegel dazwischen. Bitte.

Frau Dr. Krumbiegel: Unsere erste Frage geht auch an den klinischen Experten. Wir interessieren uns dafür, wie sich der Stellenwert von Momelotinib zu den weiteren zugelassenen JAK-Inhibitoren seit der Zulassung von Momelotinib in der deutschen Versorgung etabliert hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Petrides, bitte.

Herr Prof. Dr. Petrides (DGHO): Ich glaube, der Fokus lag zunächst auf der Vermeidung von Transfusionen, bedingt durch den mehr oder minder zufällig entdeckten zusätzlichen Effekt auf die Eisen-Utilisation. Zwischenzeitlich gibt es aber eine Reihe von Erfahrungen, auch in der eigenen Praxis, die dafür sprechen, dass auch die Splenomegalie bei Vorbehandlung mit anderen JAK-Inhibitoren noch gut auf den Einsatz von Momelotinib anspricht. Ich glaube, das ist ein wesentlicher Aspekt, weil man häufig in der Klinik mit dem Problem konfrontiert ist, dass die Patienten lange unter der Therapie mit Ruxolitinib zum Beispiel standen und dass sich dann eine zunehmende Splenomegalie trotz der Behandlung entwickelt oder ein Wiederauftreten einer Milzvergrößerung, und da zeigen doch Beobachtungen der jüngeren Vergangenheit, dass Momelotinib in der Zweitlinie bei vielen Patienten zu einer erneuten deutlichen Reduktion des Milzvolumens führt. Ich glaube, das ist ein wesentlicher Aspekt, den es zu berücksichtigen gilt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Petrides. – Frau Wilden hat sich gemeldet.

Frau Wilden: Ja, vielen Dank, und es tut mir leid wegen der Tonproblematik vorhin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Kein Problem. Wenn diese Woche nichts Schlimmeres passiert, sind wir glücklich.

Frau Wilden: Wunderbar. Wir würden gern von den Klinikern erfahren, wann genau ein Therapiewechsel von Ruxolitinib bzw. Fedratinib auf Momelotinib angezeigt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Petrides, bitte.

Herr Prof. Dr. Petrides (DGHO): Das Augenmerk liegt auch auf der Frage, ob die Splenomegalie Symptome verursacht. Das ist bei vielen Patienten nicht der Fall. Wenn es zu einer symptomatischen Wiederrücknahme der Milzvergrößerung kommt und das erste ist sozusagen, wenn unter einer Vorbehandlung mit Ruxolitinib eine Anämie auftritt, die entweder symptomatisch ist, das muss nicht gleich transfusionspflichtig sein, wir sind da in den letzten Jahren etwas kritischer geworden, dass wir uns nicht allein am Hämoglobinwert orientieren, sondern auch an die Komorbidität und das gesamte Befinden des Patienten denken, wenn es zu einer symptomatischen oder transfusionspflichtigen Anämie kommt, dann setze ich im klinischen Alltag von Ruxolitinib auf Momelotinib um.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Petrides. – Frau Wilden, bitte.

Frau Wilden: Vielen Dank dafür. Unsere letzte Frage richtet sich darauf, welche Patientinnen und Patienten jetzt initial mit Momelotinib behandelt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Petrides, bitte.

Herr Prof. Dr. Petrides (DGHO): Wenn ein Patient eine Splenomegalie hat, dann ist es eigentlich keine Art der Indikation, das Momelotinib dem Ruxolitinib vorzuziehen. Wenn sich allerdings schon eine Anämie entwickelt, oft ist es eine Entwicklung, das sind dynamische Vorgänge im klinischen Alltag, es passiert nichts von jetzt auf sofort, sondern der Hb-Wert fällt von 10 auf 9,2, auf 8,5. Das wäre für mich ein Anlass, von einem JAK2-Inhibitor auf einen anderen zu wechseln, vor allem auf einen, der auf die Eisen-Utilisation wirkt. Offenbar liegt dann eine zunehmende Störung der Eisenverwertung im Knochenmark vor, sodass nicht mehr genug Hämoglobin produziert werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Petrides. – Frau Wilden, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Wilden: Vielen Dank für die Ausführungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Broicher von der KBV, bitte.

Herr Broicher: Ich habe auch eine Frage an Professor Petrides, und zwar sehen wir in der SIMPLIFY-1-Studie relativ viele Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse. Meine Frage ist: Ist das etwas, das Sie nach wie vor in der klinischen Praxis sehen? Oder sind Sie mit ein paar Jahren Erfahrung in der Lage, dem Herr zu werden? Dann hätte ich noch in dieselbe Richtung eine Frage. Sie haben Ihre RWE-Studie erwähnt. Die haben Sie auch in der schriftlichen Stellungnahme angesprochen. Da schreiben Sie, dass die mittlere Behandlungsdauer unter Momelotinib zwölf Wochen beträgt. Entspricht das Ihren klinischen Erfahrungen? Ist der Wert echt? Oder bestätigt sich das in der Praxis?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Petrides, bitte.

Herr Prof. Dr. Petrides (DGHO): Wir mussten – Frau Dr. Jilg und die vielen anderen Kollegen, 16 waren es insgesamt, die an der Auswertung der Daten teilgenommen haben – einen bestimmten Zeitraum wählen, vor allem, um die Daten schnell zu generieren und in einem vernünftigen Zeitraum zusammenstellen zu können. Deshalb ist es die Zwölf-Wochen-Periode. Das, was wir dort beobachtet haben, hat sich eigentlich im klinischen Alltag bei längerer, bei chronischer Anwendung der Substanz bestätigt, dass man zum Beispiel auf Nierenfunktionsstörungen, was wir in unserer Analyse besonders hervorgehoben hatten, achten muss. Manche Patienten entwickeln auch eine Transaminitis. Da gilt es, durch regelmäßige Kontrollen, die durchgeführt werden, darauf zu reagieren und gegebenenfalls die Medikationen für kurze Zeit zu unterbrechen oder die Dosis zu reduzieren. Da ist das Geschick des Therapeuten oder der Therapeutin gefragt, um auf Nebenwirkungen, die auftreten können, entsprechend zu reagieren. Aber aus eigener Praxis kann ich mich in der jüngeren Vergangenheit an keinen Fall erinnern, wo wir wegen einer Nebenwirkung die Therapie abbrechen mussten. Aber ich bin für das Gesamtkollektiv nicht repräsentativ.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Petrides. – Herr Broicher, bitte.

Herr Broicher: Vielleicht noch einmal zu diesen zwölf Wochen aus der Studie: In dieser Studie war dann eine Behandlungsdauer von zwölf Wochen vorgesehen? Ich hatte das jetzt so verstanden, dass es eine nicht interventionelle Studie ist und dabei herausgekommen ist, dass im Mittel die Substanz zwölf Wochen angewendet wird.

Herr Prof. Dr. Petrides (DGHO): Nein. Die Substanz ist länger angewendet worden, nur ist das Problem bei einem Härtefallprogramm, dass der Beginn der Behandlung beim einzelnen Patienten davon abhängt, wann der Behandler oder die Behandlerin den Antrag beim Hersteller gestellt hat, wann die Substanz dann in der Praxis oder im Krankenhaus eintrifft und die Behandlung beginnen kann. Während so einer longitudinalen Analyse, es ist keine Studie, sondern es war eine retrospektive Analyse, fangen die einen im Januar und die anderen im März und die dritten im Juni an, und deshalb haben wir gesagt, wie sieht die Situation nach zwölf Wochen Behandlung aus. Bei dem einen, der im Januar beginnt, sind die zwölf Wochen

im April abgeschlossen oder bei jemandem, der im April beginnt, im Juli. Die fangen nicht alle gleich bei null an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Broicher, bitte.

Herr Broicher: Dann habe ich das falsch verstanden. Ich hätte noch eine andere Frage, wenn ich sie stellen darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Broicher: Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung angemerkt, dass eine Unsicherheit in Bezug auf die Beurteilung der Transfusionsfreiheit darin besteht, dass es unter der Ruxolitinib-Behandlung einen Anstieg der Transfusionslast gibt, der danach wieder abfällt, wohingegen im Momelotinib-Arm das einfach abwärts geht. Herr Professor Petrides, könnten Sie dazu etwas sagen? Ist das eine normale Beobachtung, dass das unter Ruxolitinib erst hochgeht? Die Substanz soll auch Anämien als Nebenwirkung verursachen.

Herr Prof. Dr. Petrides (DGHO): Das wissen wir eigentlich schon seit der Einführung der Substanz in die klinische Praxis, dass unter Ruxolitinib initial Hämoglobinabfälle oder Erythrozytenabfälle auftreten können, und darauf wurde auch immer wieder explizit hingewiesen, weil es bei manchen Therapeuten möglicherweise zu einem vorzeitigen Abbruch der Therapie geführt hat. Der- oder diejenige hat dann befürchtet, dass der Hämoglobinwert noch weiter abfällt. Zwischenzeitlich hat sich aber gezeigt, dass es in den vielen Jahren, solange die Substanz verfügbar ist, Sinn macht, dass man da nur durchhalten muss, bis man das Tal durchschritten hat, und dann kommt es bei vielen Patienten zu einer Erholung von diesem Hämoglobinabfall, der unter Ruxolitinib zu beobachten ist. Das ist schon sehr lange bekannt, und darauf wird auch immer wieder hingewiesen, dass ein Hämoglobinabfall, ein passagerer Hämoglobinabfall eintreten kann. Es ist also kein Grund, jetzt hektisch die Therapie zu ändern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Broicher, weitere Nachfrage?

Herr Broicher: Frau Müller hätte dazu eine.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann nehme ich Frau Müller. Bitte.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank Herr Petrides. Ich hätte eine Nachfrage zu dem, was Sie eben ausgeführt haben, zu der Frage, dass unter Ruxolitinib zunächst die Häufigkeit der Transfusionen anstieg und später wieder abfiel. Sie haben eben sehr genau ausgeführt, dass das oft eine, so habe ich das verstanden, temporäre Erscheinung ist, diese Anämie, die sich dann wieder bessert, wenn man durchhält, wie Sie das gesagt haben. Vorher hatten Sie auf die Frage von Frau Wilden vom GKV-Spitzenverband nach der Indikation, wo Sie jetzt den Stellenwert von Ruxolitinib sehen, gesagt, unter anderem bei Anämien unter Ruxolitinib. Könnten Sie dazu noch einmal ausführen, in welchen Fällen man versucht, durchzuhalten, bis es wieder besser wird, und in welchen Fällen man eine Umstellung auf Ruxolitinib macht?

Herr Prof. Dr. Petrides (DGHO): Ich beantworte die Frage aus meiner eigenen klinischen Praxis: Wenn ich bei einem Patienten oder einer Patientin mit Myelofibrose mit Ruxolitinib beginne, und ich beobachte unter der initialen Therapie mit Ruxolitinib einen Hb-Abfall, von dem ich vermute, dass er passager ist, dann halte ich durch, um bei der Terminologie zu bleiben. Auf der anderen Seite, wenn ich einen Patienten oder eine Patientin mehrere Jahre mit Ruxolitinib behandle und nach mehrjähriger Behandlung beobachte, dass der Hämoglobinwert abfällt, dann gehe ich nicht mehr von einem passageren Abfall aus, sondern erwäge eine Umstellung auf einen anderen JAK2-Inhibitor, in dem Fall Momelotinib, um Ihre Frage zu beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Petrides. – Frau Müller, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank. Es ist mir klargeworden, wenn es eine später auftretende Anämie ist oder Sie sie nicht in den Griff bekommen, dann stellen Sie um.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Jetzt habe ich Frau Djuric und Herrn Kranz vom IQWiG. Frau Djuric, bitte.

Frau Djuric: Vielen Dank. Ich ziehe zurück. Herr Broicher hat meine Frage schon gestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kranz, bitte.

Herr Dr. Kranz: Wir haben in unserem Bericht beim Endpunkt Gesamtüberleben angemerkt, dass wir hier einen numerischen Unterschied sehen, und zwar sind im Momelotinib-Arm fünf Patienten verstorben und im Ruxolitinib-Arm nur ein Patient. Der p-Wert liegt dabei 0,08. Zudem sieht man auch in den Kaplan-Meier-Kurven, dass im Interventionsarm noch einige Zensierungen hinzugekommen sind, ausschließlich im Momelotinib-Arm. Da hätte ich zunächst die Frage an den pU, warum so viele Zensierungen im Interventionsarm aufgetreten sind und was mit diesen Patienten passiert ist und in der Folge auch, wie Sie diesen nicht statistisch signifikanten Unterschied, der aber mit fünf gegen ein Ereignis doch auffällig ist, einordnen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kranz. – Frau Dr. Iwamoto, bitte

Frau Dr. Iwamoto (GSK): Ich möchte zuerst zu den numerischen Unterschieden, zu den fünf im Momelotinib-Arm und einem im Ruxolitinib-Arm kurz Stellung beziehen. Insgesamt lässt sich dazu zu sagen, dass es zwischen den zwei Armen, wie Sie schon gesagt haben, keinen statistisch signifikanten Unterschied gibt. Die Prüferärzte haben in der Studie auch keine Kausalität bei beiden Armen insgesamt zur Studienmedikation feststellen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Iwamoto. – Zum zweiten Teil Frau Simang, bitte.

Frau Simang (GSK): Zu den Zensierungsgründen habe ich keine detaillierten Daten vorliegen, aber ich kann mir das so erklären, dass doch mehr Patienten unter Momelotinib die 24-wöchige Doppelblindphase abgebrochen haben und die Patienten daher dort vermehrt zensiert wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kranz, bitte.

Herr Dr. Kranz: Aber ob die Patienten innerhalb der ersten 24 Wochen verstorben sind, das hätten Sie doch in Erfahrung bringen können, anstatt diese Patienten einfach zu zensieren. Dazu haben Sie jetzt keine Angaben, weil das schon ein relevanter Anteil ist. Ich habe die Striche nicht ganz genau gezählt, aber gerade zu Beginn in den ersten drei Monaten sind das schon um die acht bis zehn Zensierungen, würde ich sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Simang, bitte.

Frau Simang (GSK): Wie gesagt, ich habe dazu aktuell keine Daten vorliegen, das müssten wir dann noch einmal prüfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kranz, bitte.

Herr Dr. Kranz: Ich nehme das so zur Kenntnis. Es ist gerade bei so einem knapp nicht statistisch signifikanten Ergebnis schon von hoher Relevanz zu wissen, was mit diesen Patienten passiert ist. Wenn einer oder zwei weitere Patienten von denen, die zensiert wurden, potenziell verstorben sind, könnte das Auswirkungen auf die statistische Signifikanz haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kranz. – Ich schaue in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Herr Broicher, KBV, bitte.

Herr Broicher: Ich hätte noch eine Frage, und zwar wurde in der vorangegangenen Nutzenbewertung vom G-BA die Kritik bezüglich der Transfusionsfreiheit geäußert, dass nur

etwa die Hälfte der eingeschlossenen Personen zu Beginn transfusionsabhängig ist. Dazu einmal die Frage an Professor Petrides, ob Sie Unterschiede in der Effektivität bezüglich der Anämie sehen, in Abhängigkeit der Baseline-Last, sozusagen der Schwere der Erkrankung, und an den pharmazeutischen Unternehmer, ob es möglich wäre oder ob Sie Analysen haben, die spezifisch auf die Personen schauen, die zu Beginn transfusionsabhängig sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Petrides, bitte.

Herr Prof. Dr. Petrides (DGHO): Die Frage kann ich leider nicht beantworten. Es ist eine sehr interessante Frage, ob das einen Unterschied macht, weil die Indikation zur Transfusion „relativ weich gestellt“ wurde – in Anführungsstrichen. Wie gesagt, früher hat man hart gesagt, unter 8 wird transfundiert und darüber gibt es keine Transfusion. Inzwischen sind wir da flexibler geworden, weil wir auch die Komorbidität, ob jemand zum Beispiel gleichzeitig eine koronare Herzerkrankung oder andere internistische Probleme hat, beachten. Es wäre schon sehr interessant zu wissen, wenn man die Behandlung bei einem Hb von 7 beginnt, ob das einen Unterschied macht oder ob man die Behandlung bei einem Hämoglobinwert von 9,8 beginnt. Leider haben wir dazu keine Daten. Dazu war, wie gesagt, der Analysezeitraum zu kurz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Petrides.

Herr Prof. Dr. Petrides (DGHO): Deshalb bin ich, wenn ich das noch nachschieben darf, ein Advokat von Phase-IV-Studien, von Registerstudien, mit denen man möglicherweise solche Fragen beantworten kann; denn die Zulassungsstudien sind von eminenter Bedeutung für die Zulassung eines neuen Medikaments für die klinische Praxis und die Kostenübernahme durch die Krankenkassen. Aber entscheidend ist letztendlich, was sich in der täglichen Praxis abspielt. Dazu sammeln wir – das ist eine ganz generelle Kritik – zu wenige Phase-IV-Daten. Ich finde, es wäre viel wichtiger, dass man die Hersteller dazu verpflichtet und damit auch die Anwender, Phase-IV-Daten zu sammeln und die genauso sorgfältig evaluiert wie die Phase-III-Daten. Nun, das war nur in Parenthese ein persönlicher Kommentar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Petrides. – Herr Broicher, zum zweiten Teil bitte.

Herr Broicher: Genau. Der zweite Teil ging an den pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Krammer, bitte.

Herr Krammer (GSK): Zur Transfusionslast zu Baseline ist, glaube ich, wichtig, dass wir uns vor Augen führen, dass wir bei Momelotinib im Anwendungsgebiet von bereits mindestens moderat anämischen Patienten zu Therapiebeginn sprechen. Gerade diese Patienten haben schon eine hohe Transfusionslast bei Baseline, die sich dann in der Regel über den Krankheitsverlauf allein, wie vorhin beschrieben wurde, verschlechtert und wodurch davon ausgegangen werden kann, dass fast alle Patienten im Anwendungsgebiet irgendwann transfusionspflichtig werden. Das sieht man sehr schön an zwei Datenpunkten in der SIMPLIFY-1-Studie, warum die Transfusionslast hoch ist.

Zum einen, wie eingangs erwähnt wurde: Wenn man sich die im Mittel gegebenen Transfusionseinheiten in den zwölf Wochen vor Baseline anschaut, dann waren das in der Studie SIMPLIFY-1 schon drei Einheiten im Mittel. Hier gibt es bei den Patienten schon bei Therapiebeginn einen hohen Transfusionsbedarf. Wenn man dann in die 24 Wochen der Behandlungsdauer und im Speziellen auf Ruxolitinib im Vergleichsarm schaut, dann sieht man, dass es unter Ruxolitinib nur einer von fünf Patienten schafft, für ein halbes Jahr vollständig transfusionsfrei zu bleiben, also vier von fünf Patienten im Ruxolitinib-Arm haben schon in den ersten sechs Monaten Transfusionen gebraucht. – Das zum einen zur Transfusionslast.

Ich glaube, wichtig ist auch zu ergänzen, dass der Endpunkt Transfusionsvermeidung auch für die noch nicht transfusionsbedürftigen Patienten per se patientenrelevant ist. Das wurde vom

G-BA in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren in hämatologischen Verfahren schon so bestätigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Krammer. – Dazu noch Frau Simang und danach Frau Müller mit einer Nachfrage. Frau Simang, bitte.

Frau Simang (GSK): Ich wollte noch zu der angesprochenen Subgruppenanalyse nach Hämoglobinwert zu Baseline ergänzen. Wir haben für den Endpunkt Transfusionsvermeidung für 24 Wochen Subgruppenanalysen diesbezüglich eingereicht. Hier sehen wir sowohl bei den Patienten, die zu Baseline schwer anämisch waren, als auch bei den Patienten, die moderat anämisch zu Baseline waren, dass unter Momelotinib doppelt so viele Patienten diesen positiven Endpunkt erreichen konnten als unter Ruxolitinib. Das heißt, wir sehen hier gleichgerichtete positive Effekte zugunsten von Momelotinib. Es liegt auch keine Effektmodifikation vor. Deshalb sehen wir für diese gesamte bewertungsrelevante Population in dem Endpunkt Transfusionsvermeidung einen beträchtlichen Zusatznutzen von Momelotinib im Vergleich zu Ruxolitinib.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller zum OS Follow-up, bitte. Danach gehe ich zu Herrn Broicher zurück.

Frau Dr. Müller: Inzwischen habe ich auch noch eine Frage zu den Kriterien für eine Transfusionsabhängigkeit. Kann ich die noch kurz stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Dr. Müller: Und danach zum OS. Das war der eigentliche Grund. Herr Petrides, Sie haben dazu ausgeführt, dass man früher klar gesagt hat, ab einem Hb von 8 besteht eine Transfusionsabhängigkeit, also eine Transfusionspflicht. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, werden diese Kriterien jetzt in der klinischen Praxis nicht mehr so scharf gehandhabt, sondern es gibt sozusagen einen Graubereich, der sich an Begleiterkrankungen usw. orientiert. Ist das richtig? Gab es da eine Änderung?

Herr Prof. Dr. Petrides (DGHO): Es gibt Patienten, die einen Hämoglobinwert von 7,2 haben und sehr gut adaptiert sind, weil der Erythrozyt Möglichkeiten hat, sich in seinem internen Stoffwechsel auf einen Sauerstoffmangel umzustellen. Das können manche Patienten, und die können dann relativ gut mit einem Hb von 7,2 leben. Es gibt auch Patienten, die sagen, sie wollen keine Transfusion haben, weil sie mit 7,2 gut leben können. Sie haben zwar eine Dyspnoe, wenn sie in den vierten Stock hochlaufen, aber sonst haben sie eine gute Lebensqualität. Sie wissen auch, dass mit jeder Transfusion ein Risiko verbunden ist, dass noch nicht bekannte Infektüberträger mit übertragen werden, dass es zu allergischen Reaktionen kommen kann. Auf der anderen Seite gibt es, wie gesagt, solche mit 7,2 oder 7,8, die nicht symptomatisch sind, auf der anderen Seite andere Patienten oder Patientinnen, die mit einem Hb-Wert von 9,8 symptomatisch sind, weil sie gleichzeitig eine koronare Herzerkrankung haben, oder was bei Myelofibrose auch einmal vorkommt, einen pulmonalen Hochdruck, also im Sinne einer zunehmenden Lungenfibrose symptomatisch sind. Deshalb agiert man heute nicht nur mit Blick auf den Hämoglobinwert, sondern mit Blick auf den ganzen Patienten. Das macht auch Sinn. Das ist genauso wie bei den Thrombozytosen. Da hat man früher gesagt, die Thrombozytenhöhe wird behandelt. Inzwischen erstellt man ein Risikoprofil für den Beginn einer zytoreduktiven Therapie, und das ist hier glücklicherweise genauso. Man kann nicht dem Patienten sagen, Sie haben einen Hb von 8,6, können aber kaum noch schnaufen, aber ich habe die Vorgabe, dass ich erst ab 7,9 transfundieren kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Petrides. – Frau Müller, die Frage ist klar beantwortet.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. Für mich war wichtig, dass es da eine Änderung gegeben hat, Sie haben es vorhin selber gesagt, weil wir das als wichtiges Kriterium heranziehen. Ich habe noch eine Frage an den pU zu dem, was Herr Kranz vorhin angesprochen hat, diese Zensierung beim OS. Ich will jetzt nicht auf einen numerischen Unterschied abheben, aber genau vor dem

Hintergrund, dass es im Komparatorarm doch relativ wenige Todesfälle gab und wie das aussieht. Wie ist bei Ihnen das Follow-up für das OS gelaufen? Wie haben Sie die bezüglich des Gesamtüberlebens nachbeobachtet, wenn die abgebrochen haben? Es sei denn, die Einwilligung zur Studienteilnahme wurde zurückgezogen, dann kann man kein Follow-up mehr machen. Das ist schon wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Simang, bitte.

Frau Simang (GSK): Ich habe das herausgesucht. Der häufigste Grund dafür, dass die Patienten zensiert wurden, ist, dass der Cut-off-Day, der für diese 24-wöchige RCT-Phase definiert war, erreicht worden ist. Das war also der früheste Tag von denen, also letzte Dosis unter Momelotinib plus 30 Tage oder der Tag vor Start der OLE-Behandlungsphase. Sobald einer dieser beiden Tage erreicht wurde, wurde der Patient für die OS-Analyse in der 24-wöchigen RCT-Phase zensiert. Die Zensierungsgründe sind aber zwischen den beiden Behandlungsarmen gleich verteilt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Simang.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Nachfrage. Darf ich, Herr Hecken?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Dr. Müller: Sie haben wie bei einer Safety-Analyse tatsächlich nur 30 Tage nach Abbruch. Dann wurden Sie zensiert, auch wenn Sie noch in der vergleichenden Studienphase waren, oder?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Simang, bitte.

Frau Simang (GSK): Genau. Das war in der Studie so präspezifiziert, und so haben wir auch die Analysen für diese vergleichende 24-wöchige RCT-Phase für das Dossier durchgeführt. Danach ging es weiter mit der Beobachtung in der Open-Label-Phase, die nicht mehr vergleichend war.

Frau Dr. Müller: Okay, aber Sie hätten im Prinzip auch spätere Daten, Sie haben die nur nicht herangezogen, oder?

Frau Simang (GSK): Genau. Ich denke, das ist im Anhang zum Dossier. Wir haben auch die Daten der Open-Label-Phase eingereicht. Da sieht man, wie viele Patienten noch im Follow-Up oder in der Open-Label-Phase verstorben sind, aber wie gesagt, da gibt es keinen Vergleich mehr mit Ruxolitinib, und die Langzeitbeobachtung unter Ruxolitinib war nicht Gegenstand der Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Müller, okay, das nehmen wir zur Kenntnis.

Frau Dr. Müller: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ich habe keine weiteren Wortmeldungen mehr. Dann gebe ich Ihnen, Frau Gleißner, ich vermute, Sie machen das, die Möglichkeit, kurz zusammenzufassen.

Frau Gleißner (GSK): Sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank für die heutige Anhörung, für Ihre Fragen. Wir haben verschiedene Themen besprochen, zum einen die Vorteile, die Momelotinib versus Ruxolitinib bezüglich der Transfusionen in der Studie gezeigt hat. Wir haben intensiv über den Stellenwert diskutiert, den Momelotinib seit der Zulassung in der klinischen Versorgung erhalten hat. Durch die Möglichkeit, die Momelotinib bietet, dass es alle drei Kernsymptome der Myelofibrose adressiert, nämlich die Splenomegalie, die konstitutionellen Symptome und auch die Anämie, ist es in den Leitlinien für die Behandlung der moderat und schwer anämischen Patienten empfohlen. Dieser Stellenwert hat sich seit der Zulassung von Momelotinib sehr deutlich gezeigt. Insbesondere die Transfusionen sind für die Patienten sehr relevant, und daran sieht man auch den beträchtlichen Zusatznutzen von Momelotinib. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Gleißner, an Sie und Ihr Team, herzlichen Dank auch an Herrn Professor Petrides, der sehr viele Fragen zu beantworten hatte, und an die Fragestellenden. Damit beende ich diese Anhörung. Wir werden das selbstverständlich diskutieren. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag, sofern Sie uns verlassen. Auf Wiedersehen.

Schluss der Anhörung: 12:03 Uhr