

# Nutzenbewertung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

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

**Wirkstoff: Mometinib**

Datum der Veröffentlichung: 15. Mai 2024

**Die vorliegende Version 1.1. vom 10. Juli 2024 ersetzt Version 1.0 der Nutzenbewertung vom 15. Mai 2024.**

Version 1.1. enthält im Vergleich zu Version 1.0 folgende Änderungen:

Auf Seite 20 (Tabelle 4), S. 57 (Tabelle 17) und auf Seite 95 (Tabelle 47) wurde eine inhaltliche Korrektur vorgenommen. Zudem wurden Fußnoten in Tabelle 52 ergänzt.

Die Änderungen dienen der sachlichen Richtigstellung.

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	4
Abbildungsverzeichnis .....	8
Abkürzungsverzeichnis .....	9
Hintergrund.....	11
1 Fragestellung.....	12
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien .....	13
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung .....	13
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien .....	13
2.2.1 Studie SIMPLIFY-1.....	14
2.2.2 Studie SIMPLIFY-2.....	18
2.2.3 Studie MOMENTUM.....	23
2.3 Endpunkte.....	30
2.3.1 Mortalität.....	31
2.3.2 Morbidität.....	32
2.3.3 Lebensqualität .....	45
2.3.4 Sicherheit .....	47
2.3.5 Erhebungszeitpunkte .....	50
2.4 Statistische Methoden.....	52
2.4.1 Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 .....	52
2.4.2 Studie MOMENTUM.....	53
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene .....	54
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien .....	58
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation .....	58
3.1.1 Studie SIMPLIFY-1.....	58
3.1.2 Studie SIMPLIFY-2.....	62
3.1.3 Studie MOMENTUM.....	67
3.2 Mortalität .....	71
3.3 Morbidität .....	72
3.3.1 Milzansprechen mittels MRT/CT (ergänzend dargestellt) .....	72
3.3.2 Leukämische Transformation.....	73
3.3.3 Transfusionsfreiheit.....	74
3.3.4 Symptomatik.....	75
3.3.4.1 MPN-SAF .....	75
3.3.4.2 MFSAF .....	78
3.3.5 Fatigue mittels Brief Fatigue Inventory .....	78
3.3.6 PGIS .....	79
3.3.7 PGIC.....	80
3.3.8 Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS .....	81
3.3.9 Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen .....	83
3.4 Lebensqualität.....	85

3.4.1	Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 .....	85
3.4.2	Lebensqualität anhand des SF-36 .....	86
3.5	Sicherheit .....	87
3.5.1	Studie SIMPLIFY-1 .....	87
3.5.2	Studie SIMPLIFY-2 .....	91
3.5.3	Studie MOMENTUM .....	96
4	Diskussion der Methodik und Ergebnisse .....	100
4.1	Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Momelotinib .....	100
4.2	Design und Methodik der Studie .....	101
4.2.1	Studie SIMPLIFY-1 .....	101
4.2.2	Studie SIMPLIFY-2 .....	102
4.2.3	Studie MOMENTUM .....	104
4.3	Mortalität .....	105
4.4	Morbidität .....	105
4.5	Lebensqualität .....	107
4.6	Sicherheit .....	108
5	Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	109
6	Zusammenfassung der Nutzenbewertung .....	110
	Referenzen .....	116
	Anhang .....	119

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis .....	13
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie SIMPLIFY-1.....	14
Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention Studie SIMPLIFY-1.....	17
Tabelle 4: Charakterisierung der Studie SIMPLIFY-2.....	18
Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention Studie SIMPLIFY-2.....	22
Tabelle 6: Charakterisierung der Studie MOMENTUM .....	23
Tabelle 7: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie MOMENTUM .....	28
Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention Studie MOMENTUM.....	29
Tabelle 9: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2 und MOMENTUM.....	30
Tabelle 10: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 .....	50
Tabelle 11: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der Studie MOMENTUM .....	51
Tabelle 12: Analysepopulationen in den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2.....	52
Tabelle 13: Analysepopulationen in der Studie MOMENTUM .....	53
Tabelle 14: Verzerrungspotential der Studien SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2 und MOMENTUM während der 24-wöchigen Behandlungsphase .....	54
Tabelle 15: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie SIMPLIFY-1.....	55
Tabelle 16: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie SIMPLIFY-2.....	56
Tabelle 17: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie MOMENTUM .....	57
Tabelle 18: Allgemeine Angaben während der 24-wöchigen verblindeten Behandlungsphase; Studie SIMPLIFY-1 (Datenschnitt: 01.07.2019) .....	58
Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulation während der 24-wöchigen verblindeten Behandlungsphase; Studie SIMPLIFY-1, mITT-Population (Datenschnitt: 01.07.2019) .....	59
Tabelle 20: Allgemeine Angaben während der 24-wöchigen offenen Behandlungsphase; Studie SIMPLIFY-2 (Datenschnitt: 25.06.2019) .....	62
Tabelle 21: Charakterisierung der Studienpopulation während der 24-wöchigen offenen Behandlungsphase; Studie SIMPLIFY-2 (Datenschnitt: 25.06.2019) .....	63
Tabelle 22: Allgemeine Angaben während der 24-wöchigen verblindeten Behandlungsphase; Studie MOMENTUM (Datenschnitt: 03.12.2021).....	67
Tabelle 23: Charakterisierung der Studienpopulation während der 24-wöchigen verblindeten Behandlungsphase; Studie MOMENTUM (Datenschnitt: 03.12.2021).....	68

Tabelle 24: Ergebnisse zum Gesamtüberleben in den Studien SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2 (mITT-Population) und MOMENTUM (ITT-Population) während der 24-wöchigen Behandlungsphasen, Datenschnitte: 01.07.2019 (SIMPLIFY-1), 25.06.2019 (SIMPLIFY-2) und 03.12.2021 (MOMENTUM) .....	71
Tabelle 25: Responderanalyse zum Milzansprechen $\geq 35$ % gemäß MRT/CT in den Studien SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2 (mITT-Population) und MOMENTUM (ITT-Population) während der 24-wöchigen Behandlungsphasen, Datenschnitte: 01.07.2019 (SIMPLIFY-1), 25.06.2019 (SIMPLIFY-2) und 17.01.2023 (MOMENTUM) .....	72
Tabelle 26: Ergebnisse zur leukämischen Transformation in den Studie SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 während der 24-wöchigen Behandlungsphasen (mITT-Population), Datenschnitte: 01.07.2019 (SIMPLIFY-1) und 25.06.2019 (SIMPLIFY-2) .....	74
Tabelle 27: Ergebnisse Transfusionsfreiheit in den Studien SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2 (mITT-Population) und MOMENTUM (ITT-Population) während der 24-wöchigen Behandlungsphasen, Datenschnitte: 01.07.2019 (SIMPLIFY-1), 25.06.2019 (SIMPLIFY-2) und 03.12.2021 (MOMENTUM) .....	74
Tabelle 28: Ergebnisse zur Responderanalyse für eine Verbesserung im Symptomansprechen mittels MPN-SAF von $\geq 15$ % während der 24-wöchigen verblindeten Behandlungsphase (mITT-Population), Datenschnitt: 01.07.2019 (SIMPLIFY-1).....	76
Tabelle 29: Ergebnisse zur Veränderung des MFSAF-TSS zu Woche 24 (ITT-Population), Datenschnitt: 03.12.21 (MOMENTUM).....	78
Tabelle 30: Ergebnisse zu Responderanalysen für eine Verbesserung und Verschlechterung der Fatigue mittels BFI von $\geq 15$ % während der 24-wöchigen verblindeten Behandlungsphase (mITT-Population), Datenschnitt: 01.07.2019 (SIMPLIFY-1).....	79
Tabelle 31: Veränderung der Symptomatik mittels PGIS zu Woche 12; Studie MOMENTUM, ITT-Population (Datenschnitt: 03.12.2021).....	80
Tabelle 32: Ergebnisse zu Responderanalysen für eine Verbesserung der Symptomatik mittels PGIC von $\geq 15$ % während der 24-wöchigen Behandlungsphasen (mITT-Population), Datenschnitt: 01.07.2019 (SIMPLIFY-1) und 25.06.2019 (SIMPLIFY-2) .....	81
Tabelle 33: Ergebnisse zu Responderanalysen der EQ-5D-VAS von $\geq 15$ % als Verbesserung während der 24-wöchigen verblindeten Behandlungsphase (mITT-Population), Datenschnitt: 01.07.2019 (SIMPLIFY-1).....	82
Tabelle 34: Ergebnisse der EQ-5D-VAS zu Woche 12 (ITT-Population), Datenschnitt: 03.12.2021 (MOMENTUM) .....	82
Tabelle 35: Ergebnisse zur Veränderung des EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen zu Woche 12 (ITT-Population), Datenschnitt: 03.12.2021 (MOMENTUM) .....	83
Tabelle 36: Ergebnisse zur Veränderung des EORTC QLQ-C30 – gesundheitsbezogene Lebensqualität zu Woche 12; Studie MOMENTUM, ITT-Population (Datenschnitt: 03.12.2021) .....	85
Tabelle 37: Ergebnisse zu Responderanalysen zum SF-36 v2 als Verbesserung während der 24-wöchigen verblindeten Behandlungsphase (mITT-Population), Datenschnitt: 01.07.2019 (SIMPLIFY-1).....	86

Tabelle 38: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der 24-wöchigen verblindeten Behandlungsphase; Studie SIMPLIFY-1, mSAS-Population (Datenschnitt: 01.07.2019) .....	88
Tabelle 39: UE mit Inzidenz $\geq 10$ % während der 24-wöchigen verblindeten Behandlungsphase in der Studie SIMPLIFY-1, mSAS-Population (Datenschnitt: 01.07.2019).....	88
Tabelle 40: Schwere UE (Grad 3 oder höher), die bei $\geq 5$ % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term während der 24-wöchigen verblindeten Behandlungsphase in der Studie SIMPLIFY-1, mSAS-Population (Datenschnitt: 01.07.2019) .....	89
Tabelle 41: Schwerwiegende UE, die bei $\geq 5$ % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term während der 24-wöchigen verblindeten Behandlungsphase in der Studie SIMPLIFY-1, mSAS-Population (Datenschnitt: 01.07.2019) .....	90
Tabelle 42: UE von besonderem Interesse während der 24-wöchigen verblindeten Behandlungsphase in der Studie SIMPLIFY-1, mSAS-Population (Datenschnitt: 01.07.2019) .....	91
Tabelle 43: Ergebnisse der Nebenwirkungen – während der 24-wöchigen offenen Behandlungsphase; Studie SIMPLIFY-2, mSAS-Population (Datenschnitt: 25.06.2019) .....	92
Tabelle 44: UE mit Inzidenz $\geq 10$ % während der 24-wöchigen offenen Behandlungsphase in der Studie SIMPLIFY-2, mSAS-Population (Datenschnitt: 25.06.2019).....	92
Tabelle 45: Schwere UE (Grad 3 oder höher), die bei $\geq 5$ % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term während der 24-wöchigen offenen Behandlungsphase in der Studie SIMPLIFY-2, mSAS-Population (Datenschnitt: 25.06.2019) .....	94
Tabelle 46: Schwerwiegende UE, die bei $\geq 5$ % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term während der 24-wöchigen offenen Behandlungsphase in der Studie SIMPLIFY-2, mSAS (Datenschnitt: 25.06.2019).....	95
Tabelle 47: UE von besonderem Interesse während der 24-wöchigen offenen Behandlungsphase in der Studie SIMPLIFY-2, mSAS-Population (Datenschnitt: 25.06.2019) .....	95
Tabelle 48: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der 24-wöchigen verblindeten Behandlungsphase; Studie MOMENTUM, SAS-Population (Datenschnitt: 03.12.2021) .....	96
Tabelle 49: UE mit Inzidenz $\geq 10$ % während der 24-wöchigen verblindeten Behandlungsphase in der Studie MOMENTUM, SAS-Population (Datenschnitt: 03.12.2021).....	97
Tabelle 50: Schwere UE (Grad 3 oder höher), die bei $\geq 5$ % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term während der 24-wöchigen verblindeten Behandlungsphase in der Studie MOMENTUM, SAS-Population (Datenschnitt: 03.12.2021).....	98

Tabelle 51: Schwerwiegende UE, die bei $\geq 5$ % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term während der 24-wöchigen verblindeten Behandlungsphase in der Studie MOMENTUM, SAS-Population (Datenschnitt: 03.12.2021).....	99
Tabelle 52: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2 und MOMENTUM .....	110
Tabelle 53: Ergebnisse zu Responderanalysen für eine Verbesserung des PGIC zu Woche 12; Studie MOMENTUM, ITT-Population (Datenschnitt: 03.12.2021) .....	122

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studiendesign der Studie SIMPLIFY-1 [25].....	16
Abbildung 2: Studiendesign der Studie SIMPLIFY-2 [24].....	22
Abbildung 3: Studiendesign der Studie MOMENTUM [26] .....	28
Abbildung 4: Patientenfluss der Studie MOMENTUM.....	68
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben; Studie SIMPLIFY-1, mITT-Population (Datenschnitt: 01.07.2019).....	119
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben; Studie SIMPLIFY-2, mITT-Population (Datenschnitt 25.06.2019).....	119
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben; Studie MOMENTUM, ITT-Population (Datenschnitt: 03.12.2021) .....	120
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zur leukämischen Transformation; Studie SIMPLIFY-1, mITT-Population (Datenschnitt: 01.07.2019).....	121
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zur leukämischen Transformation; Studie SIMPLIFY-2, mITT-Population (Datenschnitt: 25.06.2019).....	121

## Abkürzungsverzeichnis

AESI	Adverse event of special interest (Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BAT	Best available therapy (beste verfügbare Therapie)
BFI	Brief Fatigue Inventory
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DAN	Danazol
DIPSS	Dynamic International Prognostic Scoring System
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Cancer 30
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des EuroQoL 5-Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire – Disability Index
Hb	Hämoglobin
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IPSS	International Prognostic Scoring System
ITT	Intention-to-Treat
IWG-MRT	International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment
JAK	Januskinase
JAKi	JAK-Inhibitor
k. A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
MCS	Mental Component Summary
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MF	Myelofibrose
MFSAF	Myelofibrosis Symptom Assessment Form
mITT	modified Intention-to-Treat
MMB	Momelotinib
(m)MPN-SAF	(modified) Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form
MMRM	Mixed Model for Repeated Measurement
MRT	Magnetresonanztomographie
mSAS	modified Safety Analysis Set
N	Anzahl
PCS	Physical Component Summary

PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PMF	Primäre Myelofibrose
Post-ET-MF	Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose
Post-PV-MF	Post-Polycythaemia-Vera-Myelofibrose
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RBC	Red blood cells (Erythrozyten)
RCT	Randomized controlled trial (randomisiert kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko
RUX	Ruxolitinib
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Safety Analysis Set
SF-36	36-Item Short-Form Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardized MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TD	Transfusion dependence (Transfusionsabhängigkeit)
TI	Transfusion independence (Transfusionsunabhängigkeit)
TSS	Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

## Hintergrund

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

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

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

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Momelotinib in seiner Sitzung am 07. Mai 2024 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 15. Februar 2024 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 15. Mai 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

## 1 Fragestellung

Momelotinib (Omjjara®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [8]:

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

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung von Momelotinib 200 mg täglich.

## 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

### 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Table 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
<b>Studien zu Momelotinib</b>				
SIMPLIFY-1 <sup>1)2)</sup>	Ja	Ja	Ja	-
SIMPLIFY-2 <sup>3)4)</sup>	Ja	Ja	Ja	-
MOMENTUM <sup>1)5)</sup>	Ja	Ja	Ja	-

<sup>1)</sup> Zulassungsrelevante Studien gemäß EPAR.

<sup>2)</sup> Eingeschlossen sind JAKi-naive Personen.

<sup>3)</sup> Eingeschlossen sind Personen, die mit JAKi Ruxolitinib vorbehandelt sind.

<sup>4)</sup> Supportive Studie gemäß EPAR.

<sup>5)</sup> Eingeschlossen sind Personen, die mit JAKi Ruxolitinib und Fedratinib vorbehandelt sind.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; JAKi: JAK-Inhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer

#### Zur Nutzenbewertung für Momelotinib herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Momelotinib [7]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [5]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studien SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2, MOMENTUM [24,25,26]
- Fachinformation zu Momelotinib [8]

### 2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien

Die Nutzenbewertung von Momelotinib im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf den pivotalen Zulassungsstudien SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2 und MOMENTUM. Die Studie SIMPLIFY-1 wird in den Tabellen 2 und 3 dargestellt und umfasst Personen, die nicht mit einem JAKi vorbehandelt wurden. Die Studien SIMPLIFY-2 und MOMENTUM werden in den Tabellen 4–8 dargestellt und umfassen Personen, die mit Ruxolitinib (RUX) und/oder Fedratinib vorbehandelt wurden. Von Relevanz für die Nutzenbewertung sind ausschließlich die randomisierten, kontrollierten 24-wöchigen Behandlungsphasen in allen drei Studien.

Für die Nutzenbewertung wird aus den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 die post hoc für das Dossier definierte Studienpopulation (mITT, mSAS) herangezogen, die ausschließlich Personen mit einem Hämoglobin-Wert (Hb) < 10 g/dl umfasst, um einen Zuschnitt der Studienpopulation auf das zugelassene Anwendungsgebiet von Personen mit einer moderaten bis schweren Anämie zu erreichen [8].

## 2.2.1 Studie SIMPLIFY-1

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie SIMPLIFY-1

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design und Studienablauf</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie, zur Nichtunterlegenheit<sup>1)</sup> der Wirksamkeit von Momelotinib (MMB) gegenüber Ruxolitinib (RUX) bei JAKi-naiven Erwachsenen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF.</li> <li>• Randomisierung erfolgte im Zuteilungsverhältnis 1:1 zu MMB oder RUX stratifiziert nach: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Transfusionsabhängigkeit<sup>2)</sup> (ja oder nein)</li> <li>○ Thrombozytenzahl (<math>&lt; 100 \times 10^9/l</math>, <math>\geq 100 \times 10^9/l</math> und <math>\leq 200 \times 10^9/l</math>, oder <math>&gt; 200 \times 10^9/l</math>)</li> </ul> </li> <li>• Studienphasen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Screeningphase (bis zu 5 Wochen)</li> <li>○ Doppelblinde Behandlungsphase (24 Wochen)</li> <li>○ Open-Label-Behandlungsphase (bis zu 216 Wochen)<sup>3)</sup></li> <li>○ Nachbeobachtungsphase (12 Wochen)</li> <li>○ Überlebensnachbeobachtungsphase (bis zu 5 Jahre nach erster Dosis oder Studienende)</li> </ul> </li> <li>• Die Studie wurde vorzeitig beendet zu einem Zeitpunkt, zu dem alle, bis auf 1 Person, die 5-jährige Nachbeobachtung bereits abgeschlossen hatten<sup>4)</sup>. Gründe hierfür sind den Studienunterlagen nicht zu entnehmen. Für die Nutzenbewertung verwendeter Datenschnitt: 01.07.2019.</li> </ul>
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erwachsene (<math>\geq 18</math> Jahre) mit einer Lebenserwartung von <math>&gt; 24</math> Wochen und einem ECOG-PS von 0, 1 oder 2.</li> <li>• Tastbare Splenomegalie, mindestens 5 cm unterhalb des linken Rippenbogens.</li> <li>• Bestätigte Diagnose einer PMF gemäß den Kriterien der WHO, einer Post-PV-MF oder einer Post-ET-MF gemäß den Kriterien der IWG-MRT.</li> <li>• Hochrisiko- oder Intermediärrisiko 2-MF gemäß der Definition des International Prognostic Scoring System (IPSS) für PMF oder Intermediärrisiko 1-MF gemäß der Definition des IPSS und in Verbindung mit symptomatischer Splenomegalie, Hepatomegalie, Anämie (Hb <math>&lt; 10,0</math> g/dl) und/oder Nichtansprechen auf die verfügbare Therapie.</li> <li>• Akzeptable Laborwerte, die innerhalb von 14 Tagen vor der ersten MMB-Dosis ermittelt wurden: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ANC <math>\geq 0,75 \times 10^9/l</math> ohne Wachstumsfaktoren in den letzten 7 Tagen.</li> <li>○ Thrombozytenzahl <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> (<math>\geq 100 \times 10^9/l</math>, wenn AST/SGOT oder ALT/SGPT <math>\geq 2 \times</math> ULN ohne Thrombozytentransfusion(en) oder Thrombopoetin-Mimetika in den vorangegangenen 7 Tagen.</li> <li>○ Periphere Blutblastenzahl <math>&lt; 10\%</math>.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorherige Splenektomie</li> <li>• Frühere Anwendung eines JAK1- oder JAK2-Inhibitors</li> <li>• Eignung für eine allogene Knochenmark- oder Stammzelltransplantation</li> <li>• Änderung der Dosis einer Eisenchelator-Therapie innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments</li> <li>• Vorhandensein einer peripheren Neuropathie CTCAE Grad <math>\geq 2</math></li> </ul>
<b>Intervention und Zahl der</b>	<p>Gescreent gesamt: N = 602  Randomisiert/Eingeschlossen: N = 432</p>

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Patientinnen und Patienten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doppelblinde Behandlungsphase (N = 432)               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Intervention (MMB): N = 215</li> <li>○ Kontrolle (RUX): N = 217</li> </ul> </li> <li>• Für die Nutzenbewertung relevante Studienpopulation (mITT: N = 181)<sup>5)</sup> – alle randomisierten Personen mit einem Hb-Wert &lt; 10 g/dl zu Baseline               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Intervention (MMB): N = 86</li> <li>○ Kontrolle (RUX): N = 95<sup>4)</sup></li> </ul> </li> <li>• Open-Label-Phase (N = 368)               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Weiterbehandlung mit MMB: N = 171</li> <li>○ Wechsel von RUX auf MMB: N = 197</li> </ul> </li> </ul>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte</b>	<p><b>Studienzentren</b> 131 Studienzentren in 22 Ländern (USA, Kanada, Frankreich, Polen, Vereinigtes Königreich, Spanien, Deutschland, Rumänien, Bulgarien, Belgien, Schweden, Niederlande, Ungarn, Tschechien, Dänemark, Österreich, Australien, Japan, Israel, Singapur, Republik Korea und Taiwan)</p> <p><b>Studienzeitraum</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste Person, erste Visite: 17.01.2014</li> <li>• Letzte Person, letzte Visite (doppelblinde Behandlungsphase): 12.09.2016</li> <li>• Letzte Person, letzte Visite: 02.05.2019</li> </ul> <p><b>Datenschnitt</b> Studie durch den Sponsor vorzeitig beendet (02.05.2019), finaler Datenschnitt (01.07.2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Datenschnitt 1 (Ende der doppelblinden Behandlungsphase): 12.09.2016</li> <li>• Datenschnitt 2: 12.09.2017</li> </ul>
<b>Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>Primärer Endpunkt</b> Verringerung des Milzvolumens um <math>\geq 35\%</math></p> <p><b>Sekundäre Endpunkte (sequentielles Testen)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Personen, die eine Verringerung des TSS um <math>\geq 50\%</math> aufweisen (mittels modifiziertem MPN-SAF-TSS)</li> <li>• Rate der Erythrozyten-Transfusionen (definiert als die durchschnittliche Anzahl von Erythrozyten-Einheiten pro Monat während der doppelblinden Behandlungsphase)</li> <li>• Rate der Unabhängigkeit von Erythrozyten-Transfusionen</li> <li>• Rate der Abhängigkeit von Erythrozyten-Transfusionen</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate der klinischen Verbesserung Ansprechen mittels IWG-MRT-/ELN-Ansprechkriterien</li> <li>• Rate der Abhängigkeit von Erythrozyten-Transfusionen</li> <li>• Rate der neu erworbenen Unabhängigkeit von Erythrozyten-Transfusionen</li> <li>• Rate der neuen Abhängigkeit von Erythrozyten-Transfusionen</li> <li>• Rate des Ansprechens der Anämie</li> <li>• Prozentuale Veränderung des Milzvolumens</li> <li>• Prozentuale Veränderung des TSS</li> <li>• Dauer der Transfusionsunabhängigkeit</li> <li>• Dauer des Milzansprechens</li> <li>• Rate des Gesamtansprechens (Anteil der Personen, die ein vollständiges Ansprechen (Complete Remission, CR) oder partielles Ansprechen (Partial Remission, PR) erreichen)</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Veränderung des Hb-Spiegels</li> <li>• Zeit bis zur Transfusionsunabhängigkeit bei denjenigen Personen, die zu Studienbeginn transfusionsabhängig sind</li> <li>• Leukämiefreies Überleben</li> </ul> <p><b>PRO-Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MPN-SAF-TSS Version 2 (mMPN-SAF-TSS)</li> <li>• MPN-SAF</li> <li>• PGIC</li> <li>• SF-36 Version 2</li> <li>• EQ-5D</li> </ul>

- <sup>1)</sup> Für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind einzig die Analysen, welche auf eine Analyse der Überlegenheit abzielen.
- <sup>2)</sup> Definiert als mind. 4 Einheiten an RBC-Transfusionen oder Hämoglobinlevel < 8 g/dl in den 8 Wochen vor Randomisierung.
- <sup>3)</sup> Personen in der RUX-Behandlungsgruppe erhalten mit Beginn der Open-Label-Behandlungsphase die äquivalente MMB+Placebodosis (d. h. erhielten die Personen in der doppelblinden Behandlungsphase MMB+Placebo 150 mg, dann erhielten sie nun in der Open-Label-Behandlungsphase MMB 150 mg). Eine Weiterbehandlung mit RUX war nicht vorgesehen und nicht erlaubt.
- <sup>4)</sup> Personen, die zum Zeitpunkt der Beendigung der Studie MMB erhielten, waren berechtigt, in eine Studie mit erweitertem Zugang (SRA-MMB-4365) zu wechseln, um die MMB-Behandlung fortzusetzen (N = 96).
- <sup>5)</sup> Angaben gemäß Studienunterlagen. Im Dossier Modul 4 werden im Kontrollarm 94 Personen berücksichtigt. Aus den Unterlagen geht nicht hervor, weshalb im Kontrollarm 1 Person weniger gezählt ist. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die vom pU angegebene Population N = 180 (mITT) verwendet.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: absolute Neutrophilenzahl; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; ELN: European Leukemia Net; Hb: Hämoglobin; IPSS: International Prognostic Scoring System; IWG-MRT: International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment; JAKi: JAK-Inhibitor; MF: Myelofibrose; mITT: modified Intention-to-Treat; MMB: Momelotinib; PGIC: Patient Global Impression of Change; PMF: Primäre Myelofibrose; Post-ET-MF: Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose; Post-PV-MF: Post-Polycythaemia-Vera-Myelofibrose; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBC: Erythrozyten; RUX: Ruxolitinib; SF-36: 36-Item Short-Form Health Survey; SGOT: Serum-Glutamat-Oxalessigsäure-Transaminase; SGPT: Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase; TSS: Gesamtsymptomscore; ULN: Oberer Grenzwert der Norm.

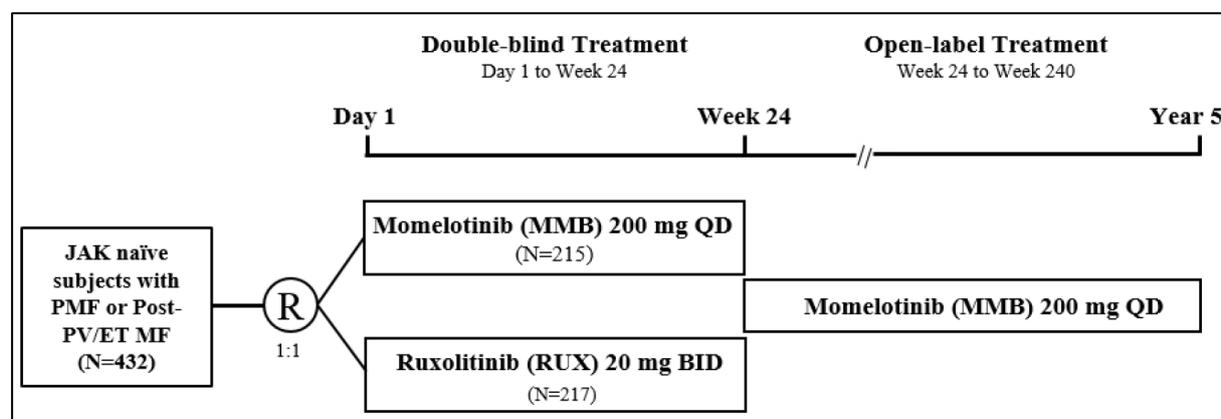


Abbildung 1: Studiendesign der Studie SIMPLIFY-1 [25]

## Protokolländerungen

Es wurden 3 Änderungen des Originalprotokolls vom 26.06.2013 vorgenommen. Darüber hinaus waren 1 kleinere Änderung (Protokolländerung 1.1: 12. Februar 2014) und 3 länderspezifische Änderungen (2 nur für Japan und 1 nur für Südkorea) erforderlich. Für die Nutzenbewertung ergeben sich keine relevanten Protokolländerungen.

## Charakterisierung der Intervention

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention Studie SIMPLIFY-1

Intervention	Kontrolle
<b>MMB+RUX-Placebo</b> <u>Dosierung und Applikationsform während der doppelblinden Behandlungsphase:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosierungsformen: 100 mg, 150 mg oder 200 mg</li> <li>• Die Anfangsdosis von MMB betrug 200 mg (oder RUX+Placebo-Äquivalent)<sup>1)</sup></li> <li>• Einnahme einmal täglich oral morgens und im Folgenden zur gleichen Zeit</li> <li>• RUX-Placebo-Tabletten waren identisch mit den MMB-Tabletten.</li> </ul>	<b>RUX+MMB-Placebo</b> <u>Dosierung und Applikationsform während der doppelblinden Behandlungsphase:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosierungsformen: 5 mg, 15 mg oder 20 mg</li> <li>• Dosierung auf Grundlage von Screening-Laborwerten ermittelt</li> <li>• Wird zweimal täglich oral als 1 oder 2 Tabletten eingenommen</li> <li>• MMB-Placebo-Tabletten waren identisch mit den RUX-Tabletten.</li> </ul>
<u>Dosisanpassungen und -unterbrechung während der doppelblinden Behandlungsphase:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Personen mit einem symptomatisches Milzwachstum im MMB-Behandlungsarm werden für die weitere Behandlung inkl. der Open-Label-Behandlungsphase mit MMB ausgeschlossen.</li> <li>• Personen mit einem symptomatisches Milzwachstum im RUX-Behandlungsarm können zum Zeitpunkt der Entblindung mit MMB in der Open-Label-Behandlungsphase behandelt werden.</li> <li>• Symptomatisches Milzwachstum ist definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Verschlimmerung des frühzeitigen Sättigungsgefühls mit Gewichtsverlust Grad <math>\geq 2</math> (d. h. <math>\geq 10\%</math> im Vergleich zu Baseline) oder Verschlechterung anhaltender Milzschmerzen in 2 aufeinanderfolgenden Wochen inkl. täglicher Einsatz einer Betäubungsmitteltherapie oder einer <math>\geq 50\%</math>igen Erhöhung der täglichen Betäubungsmitteldosis UND</li> <li>○ Zunahme des Milzvolumens um mind. 15 % gegenüber Baseline, gemessen mit MRT oder CT. Eine außerplanmäßige MRT- oder CT-Untersuchung wird bei Vorliegen der oben genannten Symptomkriterien als zulässig angesehen.</li> </ul> </li> </ul>	
<u>Dosierung und Applikationsform während der Open-Label-Behandlungsphase:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Weiterbehandlung mit der letzten Dosierung MMB aus der doppelblinden Behandlungsphase.</li> <li>• Einmal täglich oral morgens und im Folgenden zur gleichen Zeit eingenommen</li> <li>• Während der offenen Phase kann die MMB-Dosis erhöht werden, wenn die Wirksamkeit als unzureichend erachtet wird und die Thrombozyten- und Neutrophilenzahlen angemessen sind.</li> </ul>	<u>Dosierung und Applikationsform während der Open-Label-Behandlungsphase:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Start der Behandlung mit MMB, die der äquivalenten Placebodosis entspricht (z. B. wenn die Personen MMB-Placebo 150 mg erhielten, wurde mit der Dosis MMB 150 mg gestartet).</li> <li>• Einmal täglich oral morgens und im Folgenden zur gleichen Zeit eingenommen</li> <li>• Personen im doppelblinden RUX-Behandlungsarm mit symptomatisches Milzwachstum können zum Zeitpunkt der Entblindung mit der Open-Label-Behandlungsphase beginnen.</li> </ul>

Intervention	Kontrolle
<p><b>MMB und RUX Dosisanpassungen und -unterbrechungen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurden Regeln zur Dosisanpassung und -unterbrechung im Fall von Thrombozytopenien, Neutropenien, nicht-hämatologischen Toxizitäten und weiteren Toxizitäten sowie in Abhängigkeit vom Ansprechen im Studienprotokoll formuliert.</li> </ul>	
<p><b>Nicht erlaubte Begleitmedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemotherapie</li> <li>• Immunmodulatoren</li> <li>• Systemische Kortikosteroide, die mit der Myelofibrose zusammenhängen</li> <li>• Androgene zur Behandlung der Myelofibrose</li> <li>• Erythropoese-stimulierende Substanzen</li> <li>• Interferone</li> <li>• Andere JAK-Inhibitoren</li> <li>• Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF), sofern er nicht zur Behandlung von neutropenischem Fieber verabreicht wird</li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitmedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Systemische Kortikosteroide, die nicht mit der Myelofibrose zusammenhängen</li> </ul> <p><b>Eingeschränkte Begleitmedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine antihypertensive Therapie sollte am Tag der ersten MMB-Dosis nicht vor 4 Stunden nach der Verabreichung eingenommen werden.</li> <li>• Duale Inhibitoren von CYP3A4- und CYP2C9.</li> <li>• CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren.</li> <li>• Jegliche Behandlung der Myelofibrose zusätzlich zu der Behandlung, beschrieben bei nicht-erlaubter Begleitmedikation.</li> </ul>	

<sup>1)</sup> Nach der ersten Gabe mit MMB wurden die Personen 4 Stunden überwacht. Alle weiteren Einnahmen mit MMB wurden nicht überwacht.

Abkürzungen: JAK: Januskinase; MMB: Momelotinib; MRT: Magnetresonanztomographie; RUX: Ruxolitinib

## 2.2.2 Studie SIMPLIFY-2

Tabelle 4: Charakterisierung der Studie SIMPLIFY-2

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design und Studienablauf</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Wirksamkeit von Momelotinib (MMB) gegenüber der besten verfügbaren Therapie (BAT)<sup>1)</sup> bei Erwachsenen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, deren vorherige Behandlung mit RUX mit einer Anämie und/oder Thrombozytopenie verbunden war.</li> <li>• Randomisierung erfolgte im Zuteilungsverhältnis 2:1 stratifiziert nach:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Transfusionsabhängigkeit<sup>2)</sup> (ja oder nein)</li> <li>○ TSS-Baseline-Wert (&lt; 18 oder ≥ 18)</li> </ul> </li> <li>• Studienphasen (siehe auch Abbildung 2):             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Screeningphase (bis zu 30 Tage)</li> <li>○ Randomisierte Behandlungsphase (24 Wochen)</li> <li>○ Erweiterte Behandlungsphase (bis zu 204 Wochen)</li> <li>○ Nachbeobachtungsphase (12 Wochen)</li> <li>○ Überlebensnachbeobachtungsphase (bis zu 5 Jahre nach erster Dosis oder Studienende)</li> </ul> </li> <li>• Studie vorzeitig beendet für alle Personen (letzte Person, letzte Visite: 25. April 2019). 22 Personen waren zum Zeitpunkt des vorzeitigen Studienabbruchs noch unter Behandlung. Gründe hierfür sind den Studienunterlagen nicht zu entnehmen. Für die Nutzenbewertung verwendeter Datenschnitt: 25.06.2019.</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erwachsene (<math>\geq 18</math> Jahre) mit einer Lebenserwartung von <math>&gt; 24</math> Wochen und einem ECOG-PS von 0, 1 oder 2</li> <li>• Tastbare Splenomegalie (mindestens 5 cm unterhalb des linken Rippenbogens)</li> <li>• Bestätigte Diagnose einer PMF gemäß den Kriterien der WHO, einer Post-PV-MF oder einer Post-ET-MF gemäß den Kriterien der IWG-MRT.</li> <li>• Aktuelle oder frühere Behandlung mit RUX bei PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF für <math>\geq 28</math> Tage und gekennzeichnet durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Notwendigkeit einer Erythrozyten-Transfusion während der Behandlung mit RUX oder</li> <li>○ Dosisanpassung von RUX auf <math>&lt; 20</math> mg zweimal täglich zu Beginn oder während der RUX-Behandlung und mindestens eines der folgenden Ereignisse während der RUX-Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Thrombozytopenie mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> oder</li> <li>▪ Anämie CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> oder</li> <li>▪ Hämatom (Blutung) CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Hochrisiko-, Intermediärrisiko 2-MF gemäß der Definition des International Prognostic Scoring System (IPSS) oder Intermediärrisiko 1- Myelofibrose (MF) nach dem Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) und in Verbindung mit symptomatischer Splenomegalie und/oder Hepatomegalie</li> <li>• Falls eine MF-Therapie durchgeführt wird, muss eine stabile Dosis desselben Schemas seit <math>\geq 2</math> Wochen vor dem Screening-Datum und während des gesamten Screening-Zeitraums eingenommen worden sein</li> <li>• Falls keine MF-Therapie durchgeführt wird, muss die Therapie seit <math>\geq 2</math> Wochen vor dem Screening-Datum und während des gesamten Screening-Zeitraums abgesetzt worden sein</li> <li>• Akzeptable Laborwerte, die innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung ermittelt wurden: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>ANC \geq 0,75 \times 10^9/l</math> ohne Wachstumsfaktoren in den letzten 7 Tagen</li> <li>○ Periphere Blutbläsenzahl <math>&lt; 10\%</math></li> <li>○ <math>AST/SGOT</math> und <math>ALT/SGPT \leq 3 \times ULN</math> (<math>\leq 5 ULN</math>, wenn die Leber durch extramedulläre Hämatopoese nach Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals betroffen war oder wenn eine Eisenchelator-Therapie innerhalb der letzten 60 Tage begonnen wurde)</li> <li>○ Berechnete Kreatinin-Clearance von <math>\geq 45</math> ml/min</li> <li>○ Direktes Bilirubin <math>\leq 2,0 \times ULN</math></li> </ul> </li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorherige Splenektomie</li> <li>• Milzbestrahlung innerhalb von 3 Monaten vor der Randomisierung</li> <li>• Verwendung von Prüfpräparaten innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung</li> <li>• Vorherige Behandlung mit MMB</li> <li>• Hämatopoetischer Wachstumsfaktor (Granulozyten-Wachstumsfaktoren, Erythropoese-stimulierende Mittel, Thrombopoetin-Mimetika) innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung</li> <li>• Unkontrollierte interkurrente Erkrankungen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf aktive, unkontrollierte Infektionen, aktive oder chronische Blutungen innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, instabile Angina pectoris, unkontrollierte Herzrhythmusstörungen oder</li> <li>• QTc <math>&gt; 450</math> ms, sofern nicht auf einen Schenkelblock zurückzuführen</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorgeschichte einer gleichzeitigen oder zweiten malignen Erkrankung (Ausnahme u. a. ein angemessen behandeltes lokales Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut, ein in-situ Zervixkarzinom)</li> <li>• Bekannter positiver Status für das humane Immundefizienz-Virus (HIV)</li> <li>• Chronisch aktive oder akute virale Hepatitis A-, B- oder C-Infektion (Testung auf Hepatitis B und C erforderlich) oder Träger von Hepatitis-B- oder -C-Viren</li> <li>• Ungelöste nicht-hämatologische Toxizitäten aus früheren Therapien (CTCAE Grad &gt; 1)</li> <li>• Änderungen der Dosis einer Eisenchelator-Therapie innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung</li> <li>• Vorhandensein einer peripheren Neuropathie CTCAE Grad ≥ 2</li> </ul>
<b>Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten</b>	<p>Gescreent gesamt: N = 244 Randomisiert/Eingeschlossen: N = 156</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomisierte Behandlungsphase (N = 156) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Intervention (MMB): N = 104</li> <li>○ Kontrolle (BAT): N = 52</li> </ul> </li> <li>• Für die Nutzenbewertung relevante Studienpopulation (N = 105) – alle randomisierten Personen mit einem Hb-Wert &lt; 10 g/dl zu Baseline <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Intervention (MMB): N = 66</li> <li>○ Kontrolle (BAT): N = 39</li> </ul> </li> <li>• Open-Label-Phase (N = 104) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Weiterbehandlung mit MMB: N = 64</li> <li>○ Wechsel von BAT auf MMB: N = 40</li> </ul> </li> </ul>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte</b>	<p><b>Studienzentren</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 55 Studienzentren in 8 Ländern: Kanada, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich</li> </ul> <p><b>Studienzeitraum</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste Person, erste Visite: 23.07.2014</li> <li>• Letzte Person, letzte Visite (doppelblinde Behandlungsphase): 28.07.2016</li> <li>• Letzte Person, letzte Visite (finaler Studienbericht): 25.04.2019</li> </ul> <p><b>Datenschnitte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Datenschnitt 1 (Ende der doppelblinden Behandlungsphase): 28.07.2016</li> <li>• Datenschnitt 2 (48 Wochen): 12.09.2017</li> <li>• Finaler Datenschnitt: 25.06.2019</li> </ul>
<b>Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verringerung des Milzvolumens um ≥ 35 %</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte (sequentielles Testen)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Personen, die eine Verringerung des TSS um ≥ 50 % aufweisen (mittels modifiziertem MPN-SAF-TSS)</li> <li>• Rate der Erythrozyten-Transfusionen</li> <li>• Ansprechrate der Unabhängigkeit von Erythrozyten-Transfusionen</li> <li>• Ansprechrate der Abhängigkeit von Erythrozyten-Transfusionen</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• (Prozentuale) Veränderung des Milzvolumens zu Woche 24 und Woche 48 gegenüber dem Baseline-Wert</li> <li>• Tastbare Milzgröße und prozentuale Veränderung der tastbaren Milzgröße im Zeitverlauf</li> <li>• Milzansprechrate nach Woche 24 und im Zeitverlauf</li> <li>• Ansprechen der Milz zu einem beliebigen Zeitpunkt</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dauer des Milzansprechens</li> <li>• PGIC</li> <li>• MPN-SAF-TSS</li> <li>• MPN-SAF</li> <li>• EuroQol 5-Dimension 5 Level Health Utility Index (EQ-5D-5L)</li> <li>• Short Form Questionnaire-36 Version 2 (SF-36v2)</li> <li>• Rate der Unabhängigkeit von Erythrozyten-Transfusionen bis Woche 24</li> <li>• Rate der Erythrozyten-TD bis Woche 24</li> <li>• Rate der neu erworbenen Unabhängigkeit von Erythrozyten-Transfusionen bis Woche 24</li> <li>• Rate der neu erworbenen Erythrozyten-TD bis Woche 24</li> <li>• Rate des transfusions-freien Ansprechens im Zeitverlauf</li> <li>• Transfusionsfreies Ansprechen zu Woche 24 und bis Woche 24</li> <li>• Anämie-Ansprechen zu Woche 24</li> <li>• ECOG-PS</li> <li>• Laborwerte (Hb, Thrombozyten, ANC): Veränderung und prozentuale Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert im Zeitverlauf</li> <li>• Rate der Erythrozyten-Transfusionen in der ET-Phase</li> <li>• Dauer des TI-Ansprechens von Personen, die zu Baseline nicht TI-abhängig waren und die eine TI post-Baseline in der RCT-Phase erreichten</li> <li>• Zeit bis zur TI von Personen, die zu Baseline nicht TI waren und die eine TI post-Baseline in der RCT-Phase erreichten</li> <li>• Ansprechrate der Anämie zu Woche 24 (basierend auf IWG-MRT-/ELN-Kriterien)</li> <li>• TI bis Woche 48</li> <li>• Dauer der TI zu jeglichem Zeitpunkt</li> <li>• Anteil an Personen, die eine Erythrozyten-Transfusion erhielten</li> <li>• Zeit bis zur 1., 3. und 5. Einheit einer Erythrozyten-Transfusion</li> <li>• Anstieg des Hb-Werts zu Woche 24</li> <li>• Rate der klinischen Verbesserung zu Woche 24</li> <li>• Gesamtansprechrate (Overall response rate, ORR)</li> <li>• Leukämiefreies Überleben (Leukemia-free survival, LFS)</li> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Veränderungen des Zytokin-stimulierten phosphorylierten STAT3-Proteins in Blutzellen von Baseline zu Woche 24</li> <li>• Veränderung der JAK2V617F-Allellast von Baseline zu jeder Studienvisite, bei der die Variable gemessen wird</li> <li>• Veränderungen der gemessenen Spiegel von Zytokin- und anderen Proteinmarkern von Baseline zu Woche 24</li> </ul>

<sup>1)</sup> Personenindividuelle Behandlung nach Maßgabe des Prüfpersonals und in Übereinstimmung mit dem Behandlungsstandard.

<sup>2)</sup> Definiert als mind. 4 Einheiten an RBC-Transfusionen oder Hämoglobinlevel < 8 g/dl in den 8 Wochen vor Randomisierung.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: absolute Neutrophilenzahl; AST: Aspartat-Aminotransferase; BAT: beste verfügbare Therapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; ELN: European Leukemia Net; Hb: Hämoglobin; IWG-MRT: International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment; MMB: Momelotinib; MPN-SAF: Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; PGIC: Patient Global Impression of Change; PMF: Primäre Myelofibrose; Post-ET-MF: Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose; Post-PV-MF: Post-Polycythaemia-Vera-Myelofibrose; RBC: Erythrozyten; RUX: Ruxolitinib; SGOT: Serum-Glutamat-Oxalessigsäure-Transaminase; SGPT: Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase; TD: Transfusionsabhängigkeit; TI: Transfusionsunabhängigkeit; TSS: Gesamtsymptomscore; ULN: Oberer Grenzwert der Norm

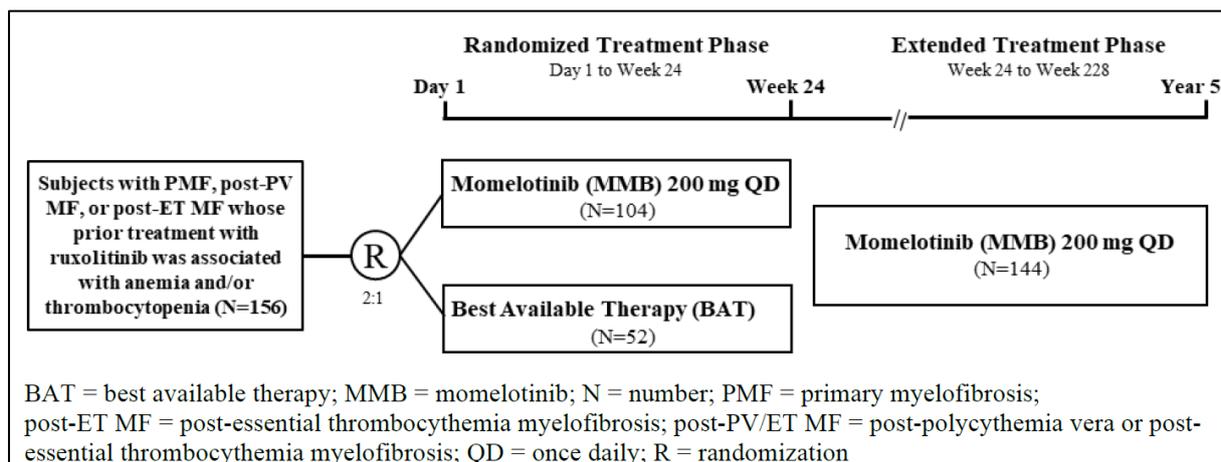


Abbildung 2: Studiendesign der Studie SIMPLIFY-2 [24]

### Protokolländerungen

Es wurden 2 Änderungen des Originalprotokolls vom 20.12.2013 vorgenommen. Für die Nutzenbewertung ergeben sich keine relevanten Protokolländerungen.

### Charakterisierung der Intervention

Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention Studie SIMPLIFY-2

Intervention	Kontrolle
<p><b>MMB</b> <u>Dosierung und Applikationsform während der doppelblinden Behandlungsphase:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosierungsformen: 100 mg, 150 mg oder 200 mg</li> <li>• Die Anfangsdosis von MMB betrug 200 mg<sup>1</sup>.</li> <li>• Einmal täglich oral morgens und im Folgenden zur gleichen Zeit.</li> </ul>	<p><b>BAT</b> <u>Dosierung und Applikationsform während der doppelblinden Behandlungsphase:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosierung und Zeitplan der BAT wird mit Prüfpersonal festgelegt.</li> <li>• BAT muss keine Myelofibrose-Behandlung beinhalten.</li> <li>• BAT-Therapie umfasst (Hinweis: keine abschließende Aufzählung): Chemotherapie (z. B. Hydroxyharnstoff), Anagrelid, Kortikosteroide, hämatopoetische Wachstumsfaktoren, immunmodulierende Wirkstoffe, Androgene und Interferone.</li> <li>• Therapie kann während der Studie jederzeit geändert werden, außer während der Screeningphase.</li> </ul>
<p><u>Dosisanpassungen und -unterbrechung während der doppelblinden Behandlungsphase:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Personen, die MMB erhalten und bei denen ein symptomatisches Milzwachstum auftritt, wird die Behandlung abgebrochen und sie kommen nicht für den Beginn der erweiterten Behandlungsphase mit MMB in Frage.</li> <li>• Personen mit einem symptomatisches Milzwachstum im BAT-Behandlungsarm können in der erweiterten Behandlungsphase mit MMB behandelt werden.</li> <li>• Symptomatisches Milzwachstum ist definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Verschlimmerung des frühzeitigen Sättigungsgefühls mit Gewichtsverlust Grad <math>\geq 2</math> (d. h. <math>\geq 10\%</math> im Vergleich zu Baseline) oder Verschlechterung anhaltender Milzschmerzen in 2 aufeinanderfolgenden Wochen inkl. täglicher Einsatz einer Betäubungsmitteltherapie oder einer <math>\geq 50\%</math>igen Erhöhung der täglichen Betäubungsmitteldosis</li> </ul> </li> </ul>	

Intervention	Kontrolle
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zunahme des Milzvolumens um 15 % gegenüber Baseline, gemessen mittels MRT oder CT. Eine außerplanmäßige MRT- oder CT-Untersuchung ist für Personen, die die oben genannten Symptomkriterien erfüllen, zulässig.</li> </ul>	
<u>Dosierung und Applikationsform während der erweiterten Behandlungsphase:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Letzte MMB-Dosierung aus der Behandlungsphase wird fortgesetzt, wenn diese vertragen wurde und ein klinischer Nutzen bestand.</li> <li>● Einmal täglich oral morgens und im Folgenden zur gleichen Zeit</li> <li>● Während der offenen Phase kann die MMB-Dosis erhöht werden, wenn die Wirksamkeit als unzureichend erachtet wird und die Thrombozyten- und Neutrophilenzahlen angemessen sind.</li> </ul>	<u>Dosierung und Applikationsform während der erweiterten Behandlungsphase:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Start der Behandlung mit MMB mit 200 mg<sup>1)</sup></li> <li>● Einmal täglich oral morgens und im Folgenden zur gleichen Zeit</li> </ul>
<u>MMB Dosisanpassungen und -unterbrechungen (nur für MMB)</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Es wurden Regeln zur Dosisanpassung und -unterbrechung im Fall von Thrombozytopenien, Neutropenien, nicht-hämatologischen Toxizitäten und weiteren Toxizitäten sowie in Abhängigkeit vom Ansprechen im Studienprotokoll formuliert.</li> </ul>	
<b>Nicht erlaubte Begleitmedikation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Myelofibrose-Therapie einschließlich hämatopoetischem Wachstumsfaktor im MMB-Arm</li> </ul>	
<b>Eingeschränkte Begleitmedikation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Eine antihypertensive Therapie sollte am Tag der ersten MMB-Dosis nicht vor 4 Stunden nach der Verabreichung eingenommen werden.</li> <li>● CYP3A4-Inhibitoren/-Induktoren</li> </ul>	

<sup>1)</sup> Nach der ersten Gabe mit MMB wurden die Personen 4 Stunden überwacht. Alle weiteren Einnahmen mit MMB wurden nicht überwacht.

Abkürzungen: BAT: beste verfügbare Therapie; MMB: Momelotinib; MRT: Magnetresonanztomographie

### 2.2.3 Studie MOMENTUM

Tabelle 6: Charakterisierung der Studie MOMENTUM

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design und Studienablauf</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Randomisierte, doppelblinde, internationale Phase-III-Studie mit anschließender Open-Label-Phase, zur Wirksamkeit von Momelotinib (MMB) gegenüber Danazol (DAN) bei <u>JAKi-vorbehandelten</u><sup>1)</sup> Erwachsenen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF.</li> <li>● Bei der Studie MOMENTUM fand eine Vorbehandlung mit den JAKi RUX und Fedratinib statt.</li> <li>● Randomisierung erfolgte im Zuteilungsverhältnis 2:1 zu MMB oder DAN stratifiziert nach: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ MFSAF-TSS-Baseline-Wert (<math>\geq 22</math> vs. <math>&lt; 22</math>)</li> <li>○ palpable Milzlänge unterhalb des linken Rippenbogens (<math>\geq 12</math> cm vs. <math>&lt; 12</math> cm)</li> <li>○ transfundierte Erythrozyten- oder Vollbluteinheiten in den 8 Wochen vor der Randomisierung (0, 1–4 und 5+) zu Baseline</li> <li>○ Studienzentrum</li> </ul> </li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienphasen (siehe Abbildung 3):               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Screeningphase (bis zu 6 Wochen)</li> <li>○ Doppelblinde Behandlungsphase (24 Wochen)</li> <li>○ Offene erweiterte Behandlungsphase (MMB: bis zu 204 Wochen; DAN: bis zu 48 Wochen, wenn klinischer Nutzen von DAN vorliegt<sup>3)</sup>)</li> <li>○ Sicherheitsnachbeobachtungsphase (30 Tage)</li> <li>○ Überlebensnachbeobachtungsphase (bis zu 7 Jahre nach erster Dosis)</li> </ul> </li> <li>• In der offenen erweiterten Behandlungsphase erhielten die Personen, die in der doppelblinden Behandlungsphase mit MMB behandelt wurden, weiterhin MMB.</li> <li>• Mit DAN behandelte Personen in der doppelblinden Behandlungsphase hatten die Möglichkeit, unter den folgenden Voraussetzungen in die offene erweiterte Behandlungsphase zu wechseln, wenn:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ die doppelblinde Behandlungsphase von 24 Wochen abgeschlossen wurde oder</li> <li>○ die Personen während der doppelblinden Behandlungsphase die Behandlung mit DAN abbrachen, aber die Studienvisiten fortsetzten und keine nicht-erlaubten Begleitmedikationen erhielten, es sei denn, sie wurden vom Sponsor genehmigt; oder</li> <li>○ die definierten Kriterien für eine bestätigte Milzprogression<sup>2)</sup> vor Beendigung der doppelblinden Behandlungsphase erfüllt waren (vorzeitiges Cross-over in den MMB-Behandlungsarm)</li> </ul> </li> <li>• Mit DAN behandelte Personen, die am Ende der doppelblinden Behandlungsphase einen klinischen Nutzen aufwiesen, bekamen die Möglichkeit, die Behandlung mit DAN bis Woche 48 fortzusetzen.</li> <li>• Personen, die die MMB-Behandlung während der doppelblinden Behandlungsphase aufgrund von Unverträglichkeit oder fehlendem klinischen Nutzen abgesetzt haben, waren nicht berechtigt, MMB in der offenen erweiterten Behandlungsphase zu erhalten.</li> </ul> <p>Die Studie MOMENTUM wurde vom Sponsor beendet (Ende der RCT-Phase für alle Personen: Datenschnitt 03. Dezember 2021). Ausschließlich für das Milzansprechen zu Woche 24 wurde der Datenschnitt der Schließung der Datenbank am 17. Januar 2023 verwendet, da 1 Person im MMB-Arm eine nicht erlaubte MF-Therapie erhalten hat (Person wurde als Non-Responder gewertet).</p> <p>Die Personen erhielten die Möglichkeit, an der Extended Access Studie SRA-MMB-4365 teilzunehmen und weiterhin mit Momelotinib behandelt zu werden sowie am Überlebens-Follow-up teilzunehmen. Für die Nutzenbewertung verwendeter Datenschnitt: 03.12.2021 (für alle Endpunkte), außer Milzansprechen zu Woche 24 (17.01.2023).</p>
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erwachsene (<math>\geq 18</math> Jahre) mit einer Lebenserwartung von <math>&gt; 24</math> Wochen und einem ECOG-PS von 0, 1 oder 2</li> <li>• Symptomatisch, definiert als ein MFSAF-TSS von <math>\geq 10</math> Punkten, bewertet durch eine einzelne MFSAF-Bewertung beim Screening vor dem ersten Tag der Baseline-Visite</li> <li>• Bestätigte Diagnose einer PMF gemäß den Kriterien der WHO, einer Post-PV-MF oder einer Post-ET-MF gemäß den Kriterien der IWG-MRT</li> <li>• Anämisch, definiert als eines der folgenden Kriterien:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bei allen Personen: Transfusion innerhalb von 28 Tagen vor dem ersten Tag der Baseline-Bewertung mit einem Hb-Wert vor der Transfusion <math>&lt; 10</math> g/dl (wenn eine Person nach dem ersten Tag der Baseline-Visite, aber vor der Randomisierung eine Transfusion erhalten hat, wurde dieser Hb-Wert vor der Transfusion für die Teilnahmeberechtigung herangezogen), oder</li> </ul> </li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bei Personen ohne laufende JAKi-Therapie zum Zeitpunkt des Screenings: Hb &lt; 10 g/dl während der Baseline-Periode (Tage BL1–BL7), oder</li> <li>○ Bei Personen, die zum Zeitpunkt des Screenings eine laufende JAKi-Therapie erhalten: Hb &lt; 10 g/dl während des Screenings, vor Tag BL7.</li> <li>● Vorherige Behandlung mit einem zugelassenen JAKi gegen PMF oder Post-PV-MF/Post-ET-MF für ≥ 90 Tage oder ≥ 28 Tage, wenn die JAKi -Therapie durch den Bedarf an Erythrozyten-Transfusionen von ≥ 4 Einheiten in 8 Wochen oder durch UE des Grades 3 oder 4 wie Thrombozytopenie, Anämie oder Hämatome erschwert wurde. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Personen, die die JAKi -Therapie vor dem Screening abgesetzt haben, benötigten kein zusätzliches behandlungsfreies Intervall.</li> <li>○ Bei Personen mit laufender JAKi-Therapie zum Zeitpunkt des Screenings sollte die JAKi-Therapie über einen Zeitraum von ≥ 1 Woche ausgeschlichen werden. Bei Personen, die eine niedrige Dosis eines JAKi erhalten (z. B. RUX 5 mg einmal täglich), kann mit Zustimmung des Sponsors ein verkürztes oder kein Ausschleichen durchgeführt werden. Ein behandlungsfreies Intervall begann ≥ 7 Tage vor der Baseline-Bewertung.</li> </ul> </li> <li>● Tastbare Splenomegalie, mindestens 5 cm unterhalb des linken Rippenbogens oder mit einem Volumen von ≥ 450 cm<sup>3</sup> in der Bildgebung (Ultraschall, MRT oder CT waren akzeptiert), die während der Screeninguntersuchung zu einem beliebigen Zeitpunkt vor der Randomisierung festgestellt wurde.</li> <li>● Hochrisiko-, Intermediärrisiko 2-MF gemäß der Definition des International Prognostic Scoring System (IPSS) oder Intermediärrisiko 1-MF nach dem Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) oder DIPSS-plus</li> <li>● Keine geplante allogene Stammzelltransplantation</li> <li>● Akzeptable Laborwerte, innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ANC ≥ 0,75 × 10<sup>9</sup>/l</li> <li>○ Thrombozytenzahl ≥ 25 × 10<sup>9</sup>/l (ohne Notwendigkeit einer Thrombozytentransfusion)</li> <li>○ Periphere Blastenzahl &lt; 10 %</li> <li>○ Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) ≤ 3 × obere Grenze der Norm (upper limit of normal, ULN) (≤ 5 × ULN, wenn die Leber nach Einschätzung des Prüfpersonals durch extramedulläre Hämatopoese geschädigt wurde oder im Zusammenhang mit einer Eisenchelator-Therapie geschädigt wurde, die innerhalb der letzten 60 Tage begonnen wurde)</li> <li>○ Berechnete Kreatinin-Clearance (CrCl) von ≥ 30 ml/min</li> <li>○ Direktes Bilirubin ≤ 2,0 × ULN</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Anwendung der folgenden Behandlungen innerhalb der angegebenen Zeiträume (Kriterien a-i): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ MMB zu einem beliebigen Zeitpunkt</li> <li>○ Zugelassene JAKi-Therapie (z. B. RUX oder Fedratinib) innerhalb einer Woche vor Tag BL1</li> <li>○ Aktive Anti-MF-Therapie innerhalb einer Woche vor Tag BL1. Eine supportive Therapie, einschließlich Steroide für Nicht-MF-Indikationen, kann eingesetzt werden.</li> <li>○ Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe (Erythropoiesis-Stimulating Agents, ESA) innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung</li> <li>○ DAN innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung</li> <li>○ Milzbestrahlung innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung</li> <li>○ Aktuelle Behandlung mit Simvastatin, Atorvastatin, Lovastatin oder Rosuvastatin</li> </ul> </li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prostatakrebs in der Vorgeschichte, mit Ausnahme von lokalisiertem Prostatakrebs, der chirurgisch oder durch Strahlentherapie mit kurativer Absicht behandelt wurde und als geheilt gilt</li> <li>• Prostata-spezifisches Antigen &gt; 4 ng/ml</li> <li>• Für die Messung des Milzvolumens aufgrund einer vorangegangenen Splenektomie nicht geeignet oder nicht bereit oder in der Lage, sich einer MRT- oder CT-Untersuchung zur Messung des Milzvolumens zu unterziehen</li> <li>• Einer der folgenden Punkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Unkontrollierte interkurrente Erkrankung, einschließlich, aber nicht beschränkt auf eine aktive, unkontrollierte Infektion</li> <li>○ Signifikantes aktives oder chronisches Blutungsereignis Grad <math>\geq 2</math> gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (CTCAE v5.0) innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung</li> <li>○ Instabile Angina pectoris innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung</li> <li>○ Symptomatische kongestive Herzinsuffizienz innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung</li> <li>○ Unkontrollierte Herzrhythmusstörungen innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung</li> <li>○ Mit der Fridericia-Methode korrigiertes QT (QTc)-Intervall &gt; 500 Millisekunden (ms), sofern nicht auf einen Schenkelblock zurückzuführen</li> <li>○ Derzeitige progressive Thrombose trotz Behandlung</li> <li>○ Porphyrie in der Vorgeschichte</li> <li>○ Child-Pugh-Score <math>\geq 10</math></li> </ul> </li> <li>• Personen mit einer früheren oder zeitgleichen malignen Erkrankung, deren natürlicher Verlauf oder Behandlung die Sicherheits- oder Wirksamkeitsbewertung des Prüfpräparats erheblich beeinträchtigen könnte</li> <li>• Bekannte klinisch signifikante Anämie aufgrund von Eisen-, Vitamin-B12- oder Folatmangel oder autoimmuner oder hereditärer hämolytischer Anämie oder gastrointestinaler Blutungen oder Thalassämie</li> <li>• Bekannter positiver Status für das humane Immundefizienz-Virus (HIV)</li> <li>• Chronische aktive oder akute virale Hepatitis A, B oder C-Infektion oder Hepatitis B- oder -C-Träger (Testung auf Hepatitis B und C erforderlich)</li> <li>• Ungelöste nicht-hämatologische Toxizitäten aus früheren Therapien mit Grad &gt; 1 gemäß CTCAE v5.0</li> <li>• Vorhandensein einer peripheren Neuropathie Grad <math>\geq 2</math> nach CTCAE v5.0</li> </ul>
<b>Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten</b>	<p>Gescreent gesamt: N = 307  Randomisiert/Eingeschlossen: N = 195</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doppelblinde Behandlungsphase (N = 195) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Intervention (MMB): N = 130</li> <li>○ Kontrolle (DAN): N = 65</li> </ul> </li> <li>• Offene erweiterte Behandlungsphase (N = 134) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Weiterbehandlung mit MMB: N = 93</li> <li>○ Wechsel von DAN auf MMB: N = 41<sup>3)</sup></li> </ul> </li> </ul>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte</b>	<p><b>Studienzentren</b>  107 Studienzentren in 8 Ländern: Europa, Amerika, Asien, Australasien</p> <p><b>Studienzeitraum</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste Person, erste Visite: 07.02.2020</li> <li>• Letzte Person, letzte Visite (doppelblinde Behandlungsphase): 03.12.2021</li> <li>• Letzte Person, letzte Visite (finaler Studienbericht): 29.12.2022</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p><b>Datenschnitt</b> Schließung der Datenbank am 17. 01.2023. Die Studie ist abgeschlossen. Für die Nutzenbewertung verwendeter Datenschnitt: 03.12.2021 (für alle Endpunkte), außer Milzansprechen zu Woche 24 (17.01.2023).</p>
<p><b>Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b></p>	<p><b>Primärer Endpunkt</b> MFSAF-TSS-Ansprechrates zu Woche 24</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Milzansprechrates zu Woche 24 basierend auf einer Verringerung des Milzvolumens um <math>\geq 35\%</math> gegenüber dem Baseline-Wert</li> <li>• Veränderung des MFSAF-TSS gegenüber dem Baseline-Wert zu Woche 24</li> <li>• Anteil der Personen, die zu Woche 24 keine Erythrozyten-Einheiten transfundiert bekommen haben</li> <li>• Dauer des zu Woche 24 gemessenen MFSAF-TSS-Ansprechens</li> <li>• Dauer der TI zu Woche 24</li> <li>• TI-Rate zu Woche 24</li> <li>• Ansprechen der Anämie und Transfusionsbedarf zu Woche 24, Anteil an Personen mit Transfusionsabhängigkeit zu Woche 24 sowie Rate des Hb-Ansprechens</li> <li>• Anteil und Dauer der TI zu Woche 24 bei Personen mit Transfusionsabhängigkeit zu Studienbeginn</li> <li>• Sicherheit</li> <li>• OS und LFS</li> <li>• Veränderungen der krankheitsbezogenen Fatigue (bewertet durch MFSAF), der krebsbezogenen Fatigue (bewertet durch EORTC QLQ-C30) und der körperlichen Funktion (bewertet durch PROMIS) im Vergleich zum Baseline-Wert zu jedem Bewertungszeitpunkt</li> <li>• PGIC und PGIS</li> <li>• Veränderungen des EuroQol-5-Dimension (EQ-5D)-Index und der Visuellen Analog-Skala (VAS)-Werte sowie der Myelofibroses-8-Dimension (MF-8D)-Klassifizierung gegenüber dem Baseline-Wert zu jedem Bewertungszeitpunkt</li> <li>• Korrelation zwischen der Plasmakonzentration von MMB und den Ergebnissen der Wirksamkeitsbewertung</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MFSAF-TSS-Ansprechrates zu Woche 24 in den Untergruppen TD, TI und Nicht-TD zu Studienbeginn</li> <li>• Zeit von der ersten Dosis bis zur symptomatischen Milzprogression</li> <li>• Messungen des Symptom- und Anämie-Ansprechens sowie explorative Analysen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Analyse von Mutationen</li> <li>• Hospitalisierungsrates, Transfusionsrates und Inanspruchnahme anderer medizinischer Leistungen während des 24-wöchigen randomisierten Behandlungszeitraums und der gesamten Studie</li> </ul>

<sup>1)</sup> Personen erhielten zuvor mindestens 90 Tage lang eine zugelassene JAK-Inhibitor-Therapie für MF, oder mindestens 28 Tage lang, wenn die JAK-Inhibitor-Therapie durch einen Bedarf an Erythrozyten-Transfusionen von  $\geq 4$  Einheiten in 8 Wochen oder Grad-3/4-Erkrankungen wie Thrombozytopenie, Anämie oder Hämatome unterbrochen wurde.

<sup>2)</sup> Eine bestätigte Milzprogression ist wie folgt definiert: (1) Zunahme des Milzvolumens  $\geq 25\%$  gegenüber Baseline ODER (2) Symptomatische Milzprogression, wenn folgende Kriterien erfüllt sind: (a) Verschlechterung des Völlegefühls und Gewichtsabnahme  $\geq 5\%$  gegenüber Baseline oder Verschlechterung von anhaltenden Milzschmerzen (definiert als Einleitung einer neuen narkotischen Schmerzmedikation für  $\geq 5$  Tage bei Personen, die zuvor keine narkotischen Schmerzmittel erhielten oder  $\geq 50\%$  Erhöhung der täglichen Dosis narkotischer Schmerzmittel gegenüber Baseline für  $\geq 5$  Tage) UND (b) Zunahme des Milzvolumens  $\geq 15\%$  gegenüber Baseline.

<sup>3)</sup> Keine Person, die die randomisierte Behandlung mit DAN abgeschlossen hatte, entschied sich für die Fortsetzung der offenen Behandlung mit DAN.

Abkürzungen: ANC: absolute Neutrophilenzahl; BL: Baseline; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DAN: Danazol; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; Hb: Hämoglobin; IWG-MRT: International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment; JAKi: JAK-Inhibitor; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MMB: Momelotinib; MRT: Magnetresonanztomographie; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PMF: Primäre Myelofibrose; Post-ET-MF: Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose; Post-PV-MF: Post-Polycythaemia-Vera-Myelofibrose; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; RUX: Ruxolitinib; TD: Transfusionsabhängigkeit; TI: Transfusionsunabhängigkeit; TSS: Gesamtsymptomscore

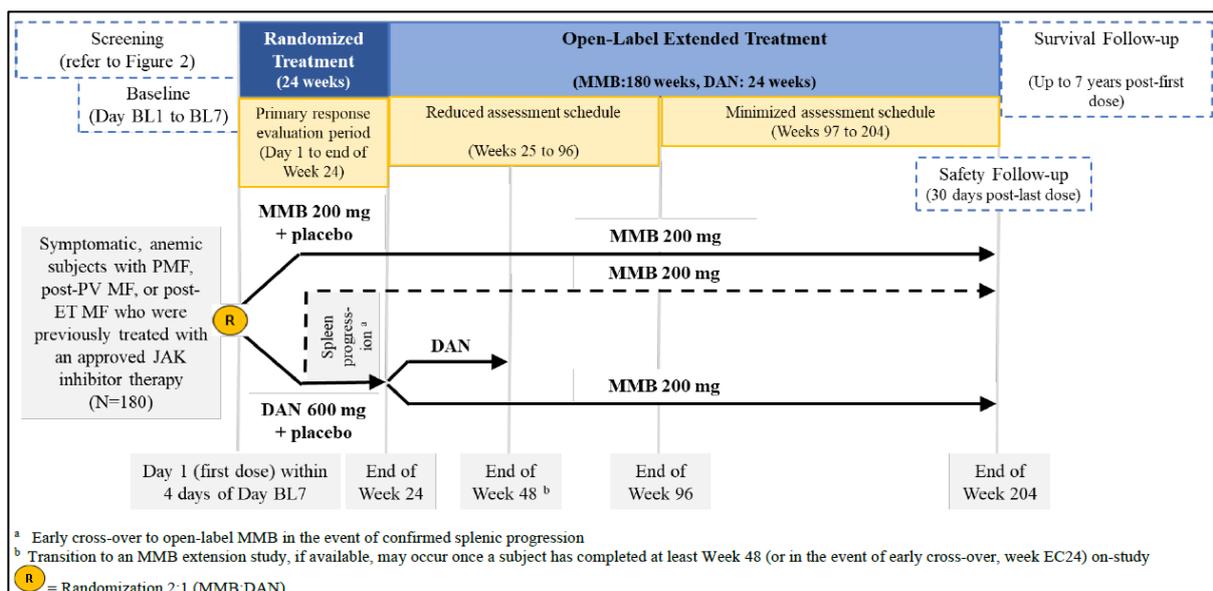


Abbildung 3: Studiendesign der Studie MOMENTUM [26]

### Protokolländerungen

Es wurden 15 Änderungen des Originalprotokolls vom 27.06.2019 vorgenommen, darunter 2 globale, 12 länderspezifische und 1 administratives Amendment. Seit Einschluss der ersten Person in die Studie MOMENTUM (07.02.2020) sind folgende relevanten globalen Änderungen vorgenommen worden.

Tabelle 7: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie MOMENTUM

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 2.0 vom 18.12.2020 [global], (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des Zeitpunktes der ersten Dosis nach der Randomisierung, des Zeitraums, in dem kein JAKi verabreicht wird, des Ausschlusses aktiver Anti-Myelofibrose-Medikamente und der Beurteilung des Milzvolumens zu Beginn der Studie, um Flexibilität bei der Planung der Randomisierung und des ersten Tages zu ermöglichen.</li> <li>• Ausschlusskriterium geändert:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Klarstellung, dass die Anwendung von zugelassenen JAKi 4 Wochen vor der Randomisierung untersagt ist.</li> </ul> </li> </ul>

Abkürzungen: JAKi: JAK-Inhibitor; k. A.: keine Angabe

## Charakterisierung der Intervention

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention Studie MOMENTUM

<b>Intervention</b>	<b>Kontrolle</b>
<p><b>MMB+DAN-Placebo</b>  <u>Dosierung und Applikationsform während der doppelblinden Behandlungsphase:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosierungsformen: 50 mg, 100 mg, 150 mg oder 200 mg</li> <li>• Die Anfangsdosis von MMB betrug 200 mg<sup>1)2)</sup> (+DAN+Placebo-Äquivalent)</li> <li>• Wird vorzugsweise einmal täglich oral morgens und zur gleichen Zeit eingenommen.</li> </ul>	<p><b>DAN+MMB-Placebo</b>  <u>Dosierung und Applikationsform während der doppelblinden Behandlungsphase:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• als 100 mg Kapseln und 200 mg Kapseln erhältlich</li> <li>• Die Anfangsdosis von DAN betrug 600 mg (+ MMB+Placebo-Äquivalent)<sup>1)2)</sup></li> <li>• Einnahme: zweimal täglich oral morgens und abends</li> </ul>
<p><u>Dosisanpassung und Dosisunterbrechung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurden Regeln zur Dosisanpassung und -unterbrechung sowohl in der verblindeten als auch in der offenen erweiterten Behandlungsphase im Fall von Thrombozytopenien, Neutropenien, nicht-hämatologischen Toxizitäten und weiteren Toxizitäten sowie bei Milzprogression<sup>3)</sup>, leukämischer Transformation und Fortschreiten der Erkrankung formuliert.</li> <li>• Die Behandlung kann aufgrund von Toxizitäten für bis zu 28 Tage unterbrochen werden (ggf. einschließlich Ausschleichen). Beim Auftreten einer Toxizität, die länger als 28 Tage anhält, kann die Behandlung mit Genehmigung des Sponsors wieder aufgenommen werden. Zusätzliche Dosisunterbrechungen und sequenzielle Dosisreduktionen nach Wiederaufnahme der Behandlung waren bei wiederkehrender Toxizität möglich. Bei Toxizitäten der Grade 3 und 4 wurden nach Ermessen des Prüfpersonals Laboruntersuchungen durchgeführt. Eine erneute Dosiserhöhung war nach Abklingen der Toxizität oder nach Wiedererreichen des Baselinewerts nach Ermessen des Prüfpersonals möglich.</li> <li>• Das Prüfpersonal bewertete in Absprache mit dem Sponsor die Notwendigkeit einer Änderung oder eines Abbruchs der Studienmedikation für jede Person auf Grundlage einer allgemeinen Nutzen-Risiko-Bewertung, des Schweregrads des unerwünschten Ereignisses und des Ansprechens auf die Studienbehandlung.</li> </ul>	
<p><u>Dosierung und Applikationsform während der offenen erweiterten Behandlungsphase:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MMB-Dosis 200 mg<sup>1)</sup></li> <li>• Ausnahme: MMB-Dosis wurde während der doppelblinden Behandlungsphase aufgrund von MMB-assoziiierter Toxizität reduziert, dann sollte weiter mit dieser Dosierung gestartet werden.</li> <li>• Eine Dosiserhöhung ist nach Abklingen der Toxizität möglich und liegt im Ermessen des Prüfpersonals.</li> <li>• MMB: Wird einmal täglich oral morgens und zur gleichen Zeit eingenommen.</li> </ul>	<p><u>Dosierung und Applikationsform während der erweiterten Behandlungsphase:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Personen, die die DAN-Behandlung bis zu Woche 48 fortsetzen, starten mit der Maximaldosis von 400 mg, es sei denn, während der doppelblinden Behandlungsphase wurde die DAN-Dosierung reduziert. In diesem Fall wird mit dieser Dosierung gestartet.</li> <li>• Personen, die in die MMB-Behandlung wechseln, starten mit einer Anfangsdosis von 200 mg<sup>1)</sup>.</li> <li>• MMB: wird einmal täglich oral morgens und zur gleichen Zeit eingenommen.</li> <li>• DAN: wird zweimal täglich oral morgens und abends eingenommen.</li> </ul>
<p><b>Nicht erlaubte Begleitmedikation</b>  Myelofibrose-Therapie (u. a. RUX) inkl. Steroide (u. a. Prednisolon)</p> <p><b>Eingeschränkte Begleitmedikation</b>  Steroide, die nicht für die Myelofibrose-Therapie eingesetzt werden.</p>	

<sup>1)</sup> Nach der ersten Gabe mit MMB und DAN wurden die Personen für mindestens 4 Stunden überwacht. Alle weiteren Einnahmen wurden nicht überwacht.

- <sup>2)</sup> Eine antihypertensive Therapie sollte am Tag der ersten Dosis der Studienbehandlung frühestens nach 4 Stunden eingenommen werden. Personen, die eine antihypertensive Therapie benötigen, sollten engmaschig überwacht werden, und Antihypertensiva konnte verabreicht werden, wenn dies klinisch notwendig war.
- <sup>3)</sup> Zunahme des Milzvolumens  $\geq 25\%$  gegenüber Baseline ODER symptomatische Milzprogression, wenn folgende Kriterien erfüllt sind: Verschlechterung des Völlegefühls und Gewichtsabnahme  $\geq 5\%$  gegenüber Baseline oder Verschlechterung von anhaltenden Milzschmerzen (Einleitung einer neuen narkotischen Schmerzmedikation für  $\geq 5$  Tage bei Personen, die zuvor keine narkotischen Schmerzmittel erhielten,  $\geq 50\%$  Erhöhung der täglichen Dosis narkotischer Schmerzmittel gegenüber Baseline für  $\geq 5$  Tage) UND Zunahme des Milzvolumens  $\geq 15\%$  gegenüber Baseline.

Abkürzungen: DAN: Danazol; MMB: Momelotinib; RUX: Ruxolitinib

## 2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 2, Tabelle 4, Tabelle 6) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 9 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

*Tabelle 9: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2 und MOMENTUM*

Zusammenfassung der Endpunktbewertung	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU			Berücksichtigung in der Nutzenbewertung	
		SIMPLIFY-1	SIMPLIFY-2	MOMENTUM		
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja	Ja	Ja	Ja	
Milzansprechen mittels MRT/CT	Morbidity	Ja <sup>1)</sup>	Ja <sup>1)</sup>	Ja	Ergänzend	
Leukämische Transformation		Ja <sup>2)</sup>	Ja <sup>2)</sup>	-	Ja	
Transfusionsfreiheit		Ja	Ja	Ja	Ja	
Transfusionsabhängigkeit		Ja	Ja	Ja	Nein	
Symptomatik mittels <ul style="list-style-type: none"> <li>• MPN-SAF<sup>3)</sup></li> <li>• mMPN-SAF</li> <li>• MFSAF v4.0</li> </ul>		Ja	Ja	-	Ja Ergänzend <sup>4)</sup> Ja	
		Ja	Ja	-		
		-	-	Ja <sup>1)</sup>		
BFI			Ja	Ja	-	Ja
MFSAF v4.0 Item „Fatigue“			-	-	Ja	Nein
PROMIS			-	-	Ja	Nein
PGIC			Ja	Ja	Ja	Ja <sup>5)/Ergänzend<sup>6)</sup></sup>
PGIS			-	-	Ja	Ja
EQ-5D-VAS			Ja	Ja	Ja	Ja
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen			-	-	Ja	Ja
SF-36 v2		Ja	Ja	-	Ja	

Zusammenfassung der Endpunktbewertung	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU			Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
		SIMPLIFY-1	SIMPLIFY-2	MOMENTUM	
EORTC QLQ-C30 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Funktionsskalen</li> <li>• Allgemeiner Gesundheitsstatus</li> </ul>	Lebensqualität	-	-	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja	Ja	Ja

<sup>1)</sup> Primärer Endpunkt.

<sup>2)</sup> Post hoc: Zeit bis zur leukämischen Transformation während der doppelblinden Behandlungsphase und der gesamten Behandlungsphase (letzteres supportiv im Anhang Modul 4)

<sup>3)</sup> Der Endpunkt beinhaltet auch den BFI, welcher von Seiten des pU separat ausgewertet wurde und deshalb als eigenständiger Endpunkt operationalisiert wird.

<sup>4)</sup> Der Endpunkt wird in der Nutzenbewertung in der vom pU vorgelegten Operationalisierung ergänzend berücksichtigt, jedoch liegen keine geeigneten Auswertungen vor, weshalb auf eine Ergebnisdarstellung verzichtet wird.

<sup>5)</sup> SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 siehe Kapitel 2.3.2.

<sup>6)</sup> MOMENTUM siehe Kapitel 2.3.2.. Die Ergebnisse werden im Anhang dargestellt.

Abkürzungen: BFI: Brief Fatigue Inventory; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL 5-Dimensions; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; (m)MPN-SAF: (modified) Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; MRT: Magnetresonanztomographie; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SF-36: 36-Item Short-Form Health Survey; -: nicht erfasst

### 2.3.1 Mortalität

#### Gesamtüberleben

Der Endpunkt wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Das Gesamtüberleben wurde in den Studien SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2 und MOMENTUM erfasst.

In den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 war das Gesamtüberleben definiert als Zeitspanne (in Monaten) von der ersten Dosierung in der verblindeten Behandlungsphase bis zum Tod unabhängig von der Todesursache. Personen ohne Ereignis im definierten Beobachtungszeitraum wurden zum letzten Zeitpunkt, an dem diese nachweislich am Leben waren, zensiert. Die Erfassung des Gesamtüberlebens erfolgt bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis der 24-wöchigen Behandlungsphase, dies soll nach Möglichkeit auch erfolgen, wenn Personen die Studienmedikation vorzeitig abbrechen.

In der Studie MOMENTUM war das Gesamtüberleben definiert als Zeitspanne von der ersten Dosierung des Studienmedikaments oder dem Zeitpunkt der Randomisierung von Personen, die keine Behandlung erhalten haben, bis zum Tod unabhängig von der Todesursache. Personen ohne Ereignis im definierten Beobachtungszeitraum wurden zum letzten Zeitpunkt, an dem diese nachweislich am Leben waren, zensiert. Für alle Personen wurde das Gesamtüberleben alle 3 Monate nach der letzten Dosis bis 7 Jahre nach der ersten Dosis (Tag 1) telefonisch erfragt. Für die Personen, die die Behandlung vor Beendigung der 24-wöchigen Behandlungsphase abbrechen, sollte das Gesamtüberleben weiterhin erfasst werden.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.

### Patientenrelevanz

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

### Validität

Die Erhebung des Endpunkts wird innerhalb der Studie MOMENTUM als valide erachtet. Die Erfassung erfolgte in den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 nur für 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation und damit bei vorzeitigem Behandlungsabbruch nur unvollständig. Eine vollständige Beobachtung des Überlebensstatus für 24 Wochen ist somit bei Personen, die vorzeitig die Behandlung abbrechen, nicht sichergestellt.

## **2.3.2 Morbidität**

### **Milzansprechen mittels MRT/CT**

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

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Das Milzansprechen wurde in den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 als primärer Endpunkt und in der Studie MOMENTUM als sekundärer Endpunkt präspezifiziert.

Die Milzansprechrates sind definiert als der Anteil Personen mit einer Milzvolumenreduktion um  $\geq 35\%$  (und  $25\%$  für die Studie MOMENTUM) gemessen mittels Magnetresonanztomographie (MRT) oder CT zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline. Die Kontrastmittelgabe war sowohl bei den Aufnahmen mittels MRT und CT untersagt. Das MRT war die bevorzugte bildgebende Methode. CT-Aufnahmen sollten nur dann eingesetzt werden, wenn ein MRT kontraindiziert war.

Die Ergebnisse wurden durch ein zentrales Bildgebungslabor verblindet begutachtet (Independent Review Charter, IRC). Für die Analyse wurden nur Untersuchungen, bei denen dieselben Bildgebungsverfahren wie zu Baseline verwendet wurden, eingeschlossen. Die Prozesse und Verantwortlichkeiten vor, während und nach den MRT-/CT-Aufnahmen sind in einem separaten Dokument (Independent Review Charter) ausführlich beschrieben. Für die Studien wird mindestens ein/e qualifizierte/r, zugelassene/r Radiologe/in (single read) eingesetzt, welche/r die relevanten MRT-/CT-Scans zum Milzvolumen zu jedem Zeitpunkt und die Veränderung des Milzvolumens im Vergleich zu Baseline bewertet.

Personen, die eine fehlende Baseline-Untersuchung oder eine fehlende Untersuchung nach 24 Wochen aufwiesen oder deren Untersuchungen mit verschiedenen bildgebenden Verfahren (Baseline vs. nach 24 Wochen) durchgeführt worden sind, wurden als Non-Responder betrachtet.

Die prozentuale Veränderung des Milzvolumens vom Baseline-Wert bis Woche 24 wurde wie folgt berechnet:

$$\text{Veränderung (\%)} = 100 \times \frac{\text{Milzvolumen (Woche 24)} - \text{Milzvolumen (Baseline)}}{\text{Milzvolumen (Baseline)}}$$

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Das Milzansprechen wurde in den vorliegenden Studien mittels bildgebender Verfahren (MRT/CT) erfasst. Die Begutachtung der MRT- bzw. CT-Scans sollte in den Studien durch mindestens eine/n Radiologen/in erfolgen. Es fehlen Angaben, wie bei der Begutachtung des Bildmaterials und potentiellen Unterschieden zwischen den bewertenden Personen umgegangen wurde. Die Beteiligung von mehr als einem/r Radiologen/in stellt ein zentrales Qualitätsmerkmal der Begutachtung von bildgebenden Verfahren dar und erlaubt eine möglichst präzise, objektive und konsistente Bewertung. Aus den Studienunterlagen lässt sich jedoch nicht abschließend eruieren, ob dies tatsächlich erfolgte. Eine Palpation, die vornehmlich in der klinischen Praxis durchgeführt wird, um das Milzansprechen zu beurteilen, wurde für diesen Endpunkt nicht durchgeführt.

### Patientenrelevanz und Validität

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

Eine lang anhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für die Person spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome und Verbesserung der Lebensqualität wird als patientenrelevant erachtet. Diese Einschätzung basiert auf bereits vorherigen Verfahren in der Indikation [6]. Vor dem Hintergrund, dass es sich um den primären Endpunkt handelt, wird dieser in der Nutzenbewertung ergänzend im Anhang dargestellt.

### **Leukämische Transformation**

Der Endpunkt wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Die leukämische Transformation wurde in den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 erfasst.

Die leukämische Transformation ist 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  $\geq 2$  Wochen anhält.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. A priori wurde in den Studienunterlagen der Endpunkt leukämiefreies Überleben präspezifiziert. Dieses war definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten leukämischen Transformation (Blastenzahl im Knochenmark  $\geq 20\%$  oder Blastenzahl im peripheren Blut  $\geq 20\%$  in Zusammenhang mit einer absoluten Anzahl an Blasten  $\geq 1 \times 10^9/l$  für mindestens 2 Wochen) oder bis zum Tod unabhängig von der Todesursache. Personen, bei denen kein Ereignis einer dokumentierten Leukämie-Transformation oder ein Tod aus irgendeiner Ursache auftritt, werden zum Zeitpunkt des letzten dokumentierten Datums des Fehlens einer Leukämie-Transformation zensiert. Dieser Endpunkt wurde allerdings nicht für das Modul 4 herangezogen, da die Patientenrelevanz des Endpunkts u. a. aufgrund der Zusammensetzung aus Endpunktkomponenten aus den Bereichen Mortalität und Morbidität in Frage gestellt werden kann. Für den post hoc festgelegten Endpunkt scheint sich die Operationalisierung zu unterscheiden. Zudem bleibt fraglich, ob die Non-Responder-Definition für den Endpunkt beibehalten wurde. Weiterhin ist aus den Studienunterlagen nicht ersichtlich, wie die

leukämische Transformation während der doppelblinden Studienphase erfasst wurde und welche Methode (Aspiration oder Blutentnahme) präferiert angewendet wurde.

#### Patientenrelevanz

Die Transformation einer Myelofibrose in eine akute myeloische Leukämie (AML) ist als ungünstiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben zu werten. Das Auftreten einer akuten Leukämie stellt für die betroffenen Personen eine schwere Folgekomplikation der Erkrankung dar und führt unbehandelt meist innerhalb weniger Monate zum Tod [14,21]. Der Endpunkt ermöglicht folglich die Beurteilung des Therapieerfolgs hinsichtlich des Auftretens dieser schweren Folgekomplikation und ist somit für die Nutzenbewertung relevant.

#### Validität

Die genannten Werte entsprechen international konsentierten Diagnosekriterien, sodass die verfügbare Operationalisierung für die Nutzenbewertung akzeptiert wird [27]. Darüber hinaus wird die Messung im Blut/Knochenmark als gleichermaßen valide bewertet.

### **Transfusionsbezogene Endpunkte**

#### ***Transfusionsfreiheit***

Der Endpunkt Transfusionsfreiheit wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Für die Transfusionsunabhängigkeit/-freiheit wurden im Dossier folgende Operationalisierungen für die Studien SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2 und MOMENTUM dargestellt:

- 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 (nur Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2).
- 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 (nur Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2).

Im SAP präspezifiziert waren verschiedene Analysen zur Transfusionsunabhängigkeit über 12 Wochen, welche neben den fehlenden Transfusionen eine regelmäßige Messung des Hb-Werts, der nicht unter 8 g/dl liegen durfte, voraussetzten.

In den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 wurden Transfusionen durch die Studienteilnehmenden während der Screening-Phase und der Behandlungsphase + 30 Tage in einem elektronischen Tagebuch erfasst. Das Tagebuch enthielt ebenfalls Details zur Dokumentation der Transfusion durch die Transfusionsklinik. In der Studie MOMENTUM erfolgte die Erfassung von Transfusionen zu den Studienvisiten mindestens alle 4 Wochen sowie 30 Tage nach Behandlungsabbruch.

##### *Bewertung*

Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, ob dem ärztlichen Prüfpersonal Kriterien für die Gabe der Transfusionen vorlagen. Insgesamt ist die Operationalisierung nur eingeschränkt

nachvollziehbar, da unklar bleibt, wie (für die im Dossier vorgelegten Analysen) mit Personen umgegangen wurde, welche nicht 24 Wochen beobachtet wurden. Weiterhin bleibt unklar, inwieweit der 24-wöchige Zeitraum ohne Transfusionen bereits vor Beginn der Behandlungsphase beginnen konnte.

### Patientenrelevanz

Die vollständige und langfristige Freiheit von Transfusionen wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant betrachtet. Transfusionen werden im vorliegenden Anwendungsgebiet u. a. symptomorientiert als Bestandteil der supportiven Therapie an Patientinnen und Patienten verabreicht. Für Patientinnen und Patienten bedeutet eine längerfristige Transfusionsfreiheit, dass sie keine Symptome aufweisen, für deren Behandlung eine Transfusion notwendig erachtet wird und dass mögliche Transfusionskomplikationen vermieden werden.

Innerhalb der Studie wurden keine Kriterien präspezifiziert, wann Transfusionen erfolgen sollten. In der Regel wird die Indikation zur RBC-Transfusion nicht allein anhand von Laborwerten (z. B. Hämoglobin) gestellt, sondern es wird das klinische Gesamtbild berücksichtigt [13]. Aus diesem Grund wird die Operationalisierung der Transfusionsunabhängigkeit unter Berücksichtigung des Hb-Werts als nicht unmittelbar patientenrelevant erachtet. Eine Transfusionsunabhängigkeit von 12 Wochen ermöglicht keine Aussagen zur langfristigen Vermeidung von Bluttransfusionen. Der Endpunkt Transfusionsfreiheit wird daher nur in der Operationalisierung als Anteil an Personen, die mindestens 24 Wochen keine RBC-Transfusionen erhalten haben, als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

### Validität

Es bestehen Unsicherheiten zu möglichen Unterschieden in der Verabreichungspraxis von Transfusionen aufgrund einer fehlenden zentralen und systematischen Studienleitlinie für die Gabe der Transfusionen.

### ***Transfusionsabhängigkeit***

Der Endpunkt Transfusionsabhängigkeit wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz der vorgelegten Operationalisierung.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Als Transfusionsabhängigkeitsrate wird der Anteil an Personen definiert, der nach 24 Wochen transfusionsabhängig (Transfusion Dependent, TD) ist. Dabei wird TD in den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 definiert als eines der folgenden Kriterien (Protokoll):

- 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)

Die Transfusionsabhängigkeit (TD) in der Studie MOMENTUM wird definiert als:

- Bedarf von  $\geq 4$  Einheiten von RBC- oder Vollbluttransfusionen in den 8 Wochen vor der ersten Dosis/Randomisierung
- Jeweils assoziiert mit einem Hb-Wert  $\leq 9,5$  g/dl (wie auf dem Transfusionsprotokoll dokumentiert).
- Verabreichte RBC- oder Vollbluttransfusionen aufgrund von Fällen klinisch manifester Blutungen werden ausgeschlossen.

Zudem wurden im Dossier Auswertungen zur Zeit bis zur ersten, dritten und fünften RBC-Transfusion dargestellt.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Jedoch geht aus den Studienunterlagen nicht hervor, ob dem ärztlichen Prüfpersonal Kriterien für die Gabe der Transfusionen vorlagen.

#### Patientenrelevanz

Transfusionen werden im vorliegenden Anwendungsgebiet u. a. symptomorientiert als Bestandteil der supportiven Therapie an Patientinnen und Patienten verabreicht. Regelmäßige Transfusionen können mit Folgekomplikationen, wie beispielsweise einer Eisenüberladung, einhergehen. Eine Transfusionsabhängigkeit kann daher einen patientenrelevanten Endpunkt darstellen. In der vom pU vorgelegten Operationalisierung für die Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 galten auch Personen aufgrund zu kurzer Beobachtungszeit oder eines niedrigen Hb-Werts als transfusionsabhängig, selbst wenn sie keine Transfusionen erhalten hatten. Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung daher nicht als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen. Zudem berücksichtigt die Operationalisierung der Transfusionsabhängigkeit lediglich einen Zeitraum von 8 Wochen, in dem die Patientinnen und Patienten mindestens 4 RBC-Einheiten erhalten haben mussten. Eine Transfusionsabhängigkeit sollte jedoch primär über einen regelmäßigen Erhalt von Transfusionen als über eine bestimmte Anzahl an RBC-Einheiten definiert werden. Der Zeitraum von 8 Wochen wird insgesamt als zu kurz erachtet, um eine Transfusionsabhängigkeit zu definieren, und eine Regelmäßigkeit der Transfusionsgabe ist über die vorliegende Operationalisierung nicht sichergestellt. Aus diesem Grund wird auch die für die Studie MOMENTUM vorgelegte Operationalisierung als nicht patientenrelevant erachtet. Weiterhin gelten die unter Transfusionsunabhängigkeit beschriebenen Einschränkungen bezüglich der Einbeziehung des Hb-Werts zur Definition der Transfusionsabhängigkeit.

Die Verabreichung einzelner Transfusionen kann Bestandteil der supportiven Therapie im Anwendungsgebiet sein. Die Zeit bis zur Verabreichung der ersten oder weiterer Transfusionen (innerhalb der Behandlungsphase) wird als solche als nicht patientenrelevant entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

#### Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

### **Symptomatik**

#### ***MPN-SAF***

Der Endpunkt MPN-SAF wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Die Symptomatik wurde in den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 mittels MPN-SAF untersucht. Der MPN-SAF beinhaltet auch den Brief Fatigue Inventory (BFI), welcher von Seiten des pU separat ausgewertet wurde und deshalb als eigenständiger Endpunkt operationalisiert wird (siehe unten).

Der MPN-SAF-Fragebogen besteht aus insgesamt 27 Items (davon 9 Fragen zum BFI). Die MPN-assoziierten Symptome (17 Fragen) sowie eine Frage zur Gesamt-Lebensqualität sind weiter unten gelistet. Der MPN-SAF wird auf einer 11-Punkte-Skala (0–10) für jedes Item bewertet und selbstständig von den Personen erfasst. Höhere Werte in den jeweiligen Items

weisen dabei auf eine größere Symptomschwere hin. Alle Fragen beziehen sich auf den Bezugszeitraum der letzten Woche, wenn nicht anders in den Items angegeben. Der pU berechnet einen mittleren MPN-SAF-Score über alle Items hinweg. Hierfür wird für jede Visite ein Durchschnitt über alle beantworteten Items gebildet. Fehlt eine einzelne Frage, wird kein Durchschnitt gebildet und der mittlere MPN-SAF-Score wird nicht ausgewertet. Bei Personen, die die Studienmedikation vor Woche 24 abbrechen, erfolgt keine Weitererfassung des MPN-SAF.

1. Frühzeitiges Völlegefühl
2. Bauchschmerzen
3. Abdominale Beschwerden
4. Inaktivität
5. Probleme mit Kopfschmerzen
6. Konzentrationsprobleme
7. Schwindelgefühl
8. Taubheitsgefühl in den Händen und Füßen
9. Schlaflosigkeit
10. Depression oder betrübtete Stimmung
11. Sexuelle Dysfunktion
12. Husten
13. Nachtschweiß
14. Juckreiz (Pruritus)
15. Knochenschmerzen (keine Gelenkschmerzen oder Arthritis)
16. Fieber (> 37,8 Grad Celsius)
17. Ungewollter Gewichtsverlust in den letzten 6 Monaten
18. Gesamt-Lebensqualität

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Der MPN-SAF wird zu Baseline und dann alle 4 Wochen erfasst. Der Bezugszeitraum für den MPN-SAF bezieht sich allerdings auf die letzte Woche. Somit weichen der Bezugszeitraum des Fragebogens und die Erfassung des Fragebogens in der Studie voneinander ab. Darüber hinaus konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden, ob analog dem mMPN-SAF (siehe unten) der MPN-SAF ebenfalls elektronisch erfasst wurde. Zudem bleibt unklar, ob der Fragebogen vor Anwendung der Studienmedikation durch die Patientinnen und Patienten ausgefüllt wurde.

#### Patientenrelevanz

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

#### Validität

Die Validität des Endpunkts wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt [6]. Allerdings entspricht das Vorgehen, einen Gesamtsymptomscore (TSS) als Durchschnitt über alle Items zu bilden, nicht dem Vorgehen in der Validierungsstudie. Gemäß dieser wird ein Score für jedes einzelne Item gebildet [23]. Vor diesem Hintergrund wird von einer Darstellung, wie es von Seiten des pU in Modul 4 Dossier erfolgte, abgesehen, da der TSS nicht als validiert angesehen werden kann. Gleiches gilt für die eingereichte Responderanalyse auf Basis des TSS. Eine Darstellung der Ergebnisse erfolgt in der vorliegenden Nutzenbewertung, wenn verfügbar, für jedes einzelne Item.

### **mMPN-SAF**

Der Endpunkt wird in der Nutzenbewertung in der vom pU vorgelegten Operationalisierung ergänzend berücksichtigt, jedoch liegen keine geeigneten Auswertungen vor, weshalb auf eine Ergebnisdarstellung verzichtet wird.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Das Symptomansprechen wurde in den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 mittels mMPN-SAF Version 2.0 untersucht.

Der vom pU verwendete mMPN-SAF-Fragebogen (mMPN-SAF) Version 2 beinhaltet 7 Kernsymptome (siehe unten) der MF, die von den Personen täglich abends in einem elektronischen Tagebuch ausgefüllt werden. Die Teilnehmenden bewerten ihre Symptome der letzten 24 Stunden auf einer Skala von 0 (nicht vorhanden) bis 10 (schlimmstmöglich). Der TSS wird anschließend als Summe der individuellen Punktzahlen der 7 Fragen berechnet. Es ergibt sich ein möglicher Wertebereich zwischen 0 und 70, wobei ein höherer TSS-Wert schwereren Symptomen entspricht. Fehlen einzelne Werte, so wird kein täglicher TSS berechnet. Liegen für denselben Tag mehrere Aufzeichnungen vor, wird die letzte Aufzeichnung als Bewertung für diesen Tag herangezogen.

1. Müdigkeit
2. Frühzeitiges Völlegefühl
3. Abdominale Beschwerden
4. Nachtschweiß
5. Juckreiz (Pruritus)
6. Knochenschmerzen (nicht Gelenkschmerzen oder Arthritis)
7. Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite

Der Baseline-TSS ist definiert als der Durchschnitt der täglichen TSS der 7-tägigen Baseline-Periode (Tag -7 bis Tag -1). Der Baseline-TSS wird als fehlend gewertet, wenn während des 7-tägigen Baselinezeitraums mehr als 3 Tage mit fehlendem täglichen TSS vorhanden sind. Der TSS zu Woche 24 ist definiert als Durchschnitt der täglichen TSS eines aufeinanderfolgenden 28-Tage-Zeitraums vor der Woche 24. Der aufeinanderfolgende 28-Tage-Zeitraum in Woche 24 ist definiert als der letzte in Frage kommende Zeitraum von 28 aufeinanderfolgenden Tagen mit  $\geq 20$  verfügbaren täglichen TSS. Wenn kein solcher aufeinanderfolgender 28-Tage-Zeitraum mit  $\geq 20$  verfügbaren täglichen TSS verfügbar ist oder der letzte Tag der Teilnahme an der DB-Phase vor dem Tag 162 lag, wird der TSS der Woche 24 als fehlend betrachtet. Personen mit fehlendem TSS zu Woche 24, aber vorhandenem Baseline-TSS werden als Non-Responder bewertet.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar. Das Item 7 „Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite“ ist nicht Teil des ursprünglichen MPN-SAF-Fragebogens. Zudem ist der Bezugszeitraum nicht analog dem MPN-SAF (siehe oben). Unklar ist, ob der Fragebogen vor Anwendung der Studienmedikation durch die Patientinnen und Patienten ausgefüllt wurde.

#### Patientenrelevanz

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

#### Validität

Der mMPN-SAF wird in der vorliegenden Operationalisierung als nicht validiert bewertet. Folglich wird auf eine Darstellung der Ergebnisse verzichtet. Die vom pU zitierte

Validierungsstudie [4] bezieht sich auf eine Version des mMPN-SAF, welcher in der Version mit 10 Items validiert wurde. Angaben zum Bezugszeitraum sind der Validierungsstudie nicht zu entnehmen. Folgende Items wurden nicht berücksichtigt: Konzentrationsprobleme, Inaktivität und ungewollter Gewichtsverlust in den letzten 6 Monaten). Letzteres Item wird als sinnvoll erachtet wegzulassen, da der mMPN-SAF täglich erhoben wurde. Validierungsstudien für den vom pU genutzten TSS aus 7 Items wurden nicht vorgelegt und konnten auch im Rahmen einer orientierenden Literaturrecherche nicht identifiziert werden.

### **MFSAF**

Der Endpunkt wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Das Symptomansprechen in der Studie MOMENTUM wurde mittels MFSAF v4.0 untersucht. Das Symptomansprechen mittels TSS des Myelofibrosis Symptom Assessment Form Version 4.0 (MFSAF v4.0 TSS) [15] ist definiert als der Anteil der Personen mit einer Reduktion des mittleren MFSAF-TSS um  $\geq 50\%$  in den 28 Tagen unmittelbar vor Ende der Woche 24 im Vergleich zu Baseline. Der TSS in Woche 24 ist definiert als der Durchschnitt der täglichen TSS eines aufeinanderfolgenden 28-Tage-Zeitraums vor Woche 24. Der aufeinanderfolgende 28-Tage-Zeitraum in Woche 24 ist definiert als der letzte Zeitraum von 28 aufeinanderfolgenden Tagen mit  $\geq 20$  verfügbaren täglichen TSS; der letzte Tag dieses 28-Tage-Zeitraums muss vor oder am letzten RCT-Teilnahmedatum liegen, einen nicht fehlenden täglichen TSS aufweisen und zwischen den Tagen 161 und 168 (einschließlich) liegen. Wenn kein solcher aufeinanderfolgender 28-Tage-Zeitraum mit  $\geq 20$  verfügbaren täglichen TSS verfügbar ist oder der letzte Tag der Teilnahme am RCT-Teilnahmedatum vor dem Tag 161 lag, wird der TSS der Woche 24 als fehlend betrachtet und die Personen als Non-Responder gewertet. Der MFSAF-TSS-Fragebogen umfasst 7 Kernsymptome

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

Die Personen bewerten ihre Symptome der letzten 24 Stunden täglich anhand einer 11-stufigen numerischen Skala von 0 (nicht vorhanden) bis 10 (schlimmst vorstellbar). Der TSS wird anschließend als Summe der individuellen Punktzahlen der 7 Fragen berechnet. Es ergibt sich ein möglicher Wertebereich zwischen 0 und 70, wobei ein höherer TSS-Wert schwereren Symptomen entspricht. Bei Personen, die die Studienbehandlung vor Woche 24 abbrechen, sollte die tägliche MFSAF-Bewertung bis zum Ende von Woche 24 fortgesetzt werden.

Wurde mehr als ein TSS zu Baseline eingereicht, wurde der zuletzt abgegebene TSS bewertet. Alle Messwerte, die am oder nach dem Datum der ersten Verabreichung generiert werden, werden bei der Berechnung des Baseline-TSS nicht berücksichtigt. Wenn für eine Person zu Baseline weniger als 4 Bewertungen vorlagen, wurde der Baseline-Wert als fehlend betrachtet.

Nach ärztlicher Prüfung wurden die TSS von Personen, die eine nicht-genehmigte MF-Therapie oder Steroide zur Behandlung von MF erhalten haben oder die eine zulässige Verwendung von Steroiden für Nicht-MF-Erkrankungen überschritten haben, am ersten Tag der Gabe der Studienmedikation und allen folgenden Daten als fehlend betrachtet.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Unklar ist, ob der Fragebogen vor Anwendung der Studienmedikation durch die Patientinnen und Patienten ausgefüllt wurde.

### Patientenrelevanz

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

### Validität [10]

Die Validität des Endpunkts wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt [6,15]. Bei der prädefinierten Responderanalyse zum MFSAF-TSS wurde als Responsekriterium eine Reduktion um mindestens 50 % des TSS-Baselinewerts festgelegt. Es ist unklar, für welchen Anteil der Responder dieser Analyse eine Reduktion um 50 % des TSS-Baselinewerts eine spürbare Veränderung darstellt. Dies ist unter anderem vom Baselinewert abhängig. Um in jedem Fall eine Verbesserung erreichen zu können, die der im IQWiG-Methodenpapier beschriebenen Responseschwelle von 15 % entspricht, mussten die Patientinnen und Patienten einen Baselinewert von mindestens 21 Punkten aufweisen (Skalenspannweite des MFSAF-TSS = 70 Punkte). Anhand der Verteilungsdaten zu Baseline im MFSAF-TSS lässt sich erkennen, dass dies für mindestens 25 % der Patientenpopulation sowohl im Kontroll- als auch im Interventionsarm nicht der Fall ist. Insgesamt ist unklar, wie hoch der Anteil an Personen war, deren Wert unter 10,5 Punkten lag und die als Responder gewertet wurden. Da zudem keine Auswertungen mit einer Responseschwelle von 15 % vorliegen, werden stattdessen die stetigen Auswertungen für den MFSAF-TSS für die Nutzenbewertung herangezogen.

### **Fatigue mittels Brief Fatigue Inventory (BFI) und MFSAF-Item „Fatigue“**

Der Endpunkt BFI wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Das Item Fatigue vom MFSAF v4.0 wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da das Symptom „Fatigue“ bereits über andere Erhebungsinstrumente abgedeckt ist (u. a. EORTC, PGIS).

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Der BFI wurde in den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 erfasst. In der Studie MOMENTUM wurde das Symptom Fatigue mittels MFSAF v4.0 TSS ausgewertet.

Der BFI umfasst 9 Items, die in die beiden Domänen „Schwere der Fatigue“ (3 Items) und „Beeinträchtigung durch die Fatigue“ (6 Items) aufgeteilt werden können. Der Bezugszeitraum umfasst die letzten 24 Stunden. Die Items werden auf einer Skala von 0 („keine Fatigue“ bzw. „keine Einschränkungen“) bis 10 („schlimmste vorstellbare Fatigue“ bzw. „vollständige Einschränkung“) beantwortet.

Aus den 9 Items wird als Mittelwert ein Gesamtwert berechnet, sofern mehr als 4 Items beantwortet wurden. Der BFI besteht aus den beiden Subdomänen Fatigue-Score und Interferenz-Score.

Der Fatigue-Score wird anhand folgender 3 Fragen berechnet:

- Ermüdung gerade jetzt
- Übliche Ermüdung der letzten 24 Stunden
- Stärkste Ermüdung der letzten 24 Stunden

Der Interferenz-Score wird anhand folgender 6 Fragen berechnet:

- Allgemeine Aktivität
- Stimmung

- Gehvermögen
- Normale Arbeit (sowohl außerhalb des Hauses als auch Hausarbeit)
- Beziehungen zu anderen Menschen
- Lebensfreude

Ausgewertet wurde 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).

In der Studie MOMENTUM wird das Symptom „Fatigue“ anhand des MFSAF v4.0 TSS als Einzelitem ausgewertet. Die Erfassung entspricht den Ausführungen zur Operationalisierung des MFSAF v4.0. Die Veränderung gegenüber Baseline wird als Veränderung des MFSAF v4.0 Einzelitems „Fatigue“ gegenüber Baseline (RCT-Phase) ausgewertet.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung für die Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 ist nachvollziehbar. Allerdings fehlen in den Studienunterlagen Angaben zur Berechnung vom Fatigue-Score und Interferenz-Score, wie viele Items letztendlich beantwortet sein mussten, um einen Mittelwert (Score) berechnen zu können.

Die Erfassung der Fatigue erfolgt in der Studie MOMENTUM mittels MFSAF v4.0 und in den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 mittels BFI, weshalb die Vergleichbarkeit der gemessenen Scores für die Fatigue zwischen den Studien schwierig erscheint. Unklar ist, ob der Fragebogen vor Anwendung der Studienmedikation durch die Patientinnen und Patienten ausgefüllt wurde.

#### Patientenrelevanz

Der Endpunkt BFI wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

#### Validität

Die Validität des Endpunkts BFI wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

#### **Körperliche Funktion mittels PROMIS**

Der Endpunkt „PROMIS – körperliche Funktion“ [20,22] wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Validität nicht berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Der Endpunkt wurde ausschließlich in der Studie MOMENTUM erfasst.

In der Studie MOMENTUM wurde die Kurzform 10b zur körperlichen Funktion des Patient-Reported Outcomes Measurement Information Systems (PROMIS), bestehend aus 10 Fragen, verwendet. Abgefragt wird die selbsteingeschätzte körperliche Funktion hinsichtlich der Fähigkeit, verschiedene Aktivitäten des alltäglichen Lebens zu verrichten. Zusätzlich werden 4 Fragen zur körperlichen Funktion aus der PROMIS-Itembank einbezogen (siehe Fragen 11–14). Der Gesamtrahwert für die körperliche Funktion (PF) ergibt sich aus der Summe der 10 Fragen. Die zusätzlichen Fragen werden individuell ausgewertet.

Jede Frage konnte anhand einer 5-stufigen Skala von 1 (nicht in der Lage) bis 5 (ohne Schwierigkeiten) beantwortet werden. Höhere Skalenwerte stehen für eine bessere körperliche Funktion. Wenn bei einer Visite mehrere Werte erhoben wurden, wird der letzte Fragebogen verwendet.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Es ist unklar, ob der Fragebogen vor Anwendung der Studienmedikation durch die Patientinnen und Patienten ausgefüllt wurde.

### Patientenrelevanz

Krankheitsbedingte Einschränkungen der körperlichen Funktion werden als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

### Validität

PROMIS ist ein System, das aus domänenspezifischen Instrumenten zur Beurteilung des Wohlbefindens von Patientinnen und Patienten besteht. Die Domänen sind als Itembänke (z. B. zu körperlicher Funktion, Schmerzen oder Fatigue) organisiert, aus denen individuell Items ausgewählt werden können. Dabei existieren grundsätzlich unterschiedliche Itembänke für Erwachsene und Kinder. Der Aufbau und die Bewertung jeder Domäne ist jeweils in einem separaten Manual dargelegt. Die PROMIS-Entwicklergruppe schlägt für die meisten Itembänke mindestens eine Short Form vor.

Gemäß dem Manual entstand aus der PROMIS Physical Function Cancer Item Bank die Short Form 10b. Hierzu erfolgte für die Short Form eine Auswahl an Items durch ein multidisziplinierendes Panel aus onkologischen Expertinnen und Experten. Die Items wurden als klinisch relevant für die Bewertung der physischen Funktion von Patientinnen und Patienten angesehen, insbesondere bezüglich der einzubeziehenden Inhalte und Identifizierung von Fällen, bei denen eine Intervention notwendig ist [11]. Es bleibt unklar, inwieweit auch Patientinnen und Patienten an der Auswahl der Items für die Short Form 10b beteiligt waren. Neben der Short Form 10b existieren auch die Short Formen 10a und 10c, die die Merkmale und den Inhalt der PROMIS Physical Function Item-Bank repräsentieren sollen. Die Fragen unterscheiden sich von denen der Short Form 10b.

In der Publikation von Rose et al., 2014 [22] wurden erste Untersuchungen zu den psychometrischen Eigenschaften der Short-Formen durchgeführt. So wurde die Konstruktvalidität im Vergleich zum HAQ-DI und SF-36 Health Survey Physical Functioning (SF-36 PF-10) überprüft und ergab für die Short Form mit 10 Items eine hohe Korrelation mit beiden Instrumenten ( $r$  mit SF-36 PF-10 0,91 sowie  $r$  mit HAQ-DI -0,86) als auch mit den restlichen Short Formen ( $r > 0,9$ ). Known-Group-Validität wurde ebenfalls untersucht und zeigte, dass die Short Form hinreichend zwischen Personen mit selbsteingeschätztem Krankheitsstatus und Alter unterschied. Es wurden allerdings nur Analysen für die Gesamtpopulation inklusive gesunden Personen mit mind. einer Erkrankung durchgeführt. Gemäß der Autorengruppe wurde bei der Itembank eine Ein-Faktor-Ladung angestrebt, die in der Faktoranalyse ausreichend war. Angaben zu Korrelationskoeffizienten wurden hierfür nicht gemacht. Weitere psychometrische Eigenschaften der 10-Item-Short-Form wurden nicht untersucht [22].

Eine abschließende Beurteilung der Entwicklung des Fragebogens und der psychometrischen Eigenschaften der Short Form 10b kann nicht durchgeführt werden, da eine eindeutige Zuteilung der in Rose et al., 2014 [22] angegebenen 10-Item-Short Form zur Short Form 10b nicht möglich ist. Die Validität der Short Form 10b ist insgesamt unklar.

Hinsichtlich der 4 zusätzlich ausgewählten Fragen zur körperlichen Funktion aus der PROMIS-Itembank ist kein Selektionsmechanismus beschrieben und die Relevanz für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ist unklar.

Darüber hinaus basieren die im Modul 4 präsentierten Auswertungen des Endpunkts ausschließlich auf den Rohwerten und nicht wie im Manual vorgesehen auf transformierten Werten. Insgesamt werden die Ergebnisse in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

## **PGIS**

Der Endpunkt PGIS wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### *Beschreibung*

Der PGIS wurde ausschließlich in der Studie MOMENTUM erfasst.

Für den Patient Global Impression of Severity (PGIS) bewertet eine Person den Schweregrad ihrer allgemeinen Symptome sowie den Schweregrad ihrer Müdigkeit innerhalb der vergangenen Woche anhand einer 4-Punkte-Skala (1 = keine Symptome; 2 = milde Symptome; 3 = moderate Symptome; 4 = schwere Symptome). Die Auswertung erfolgt als Veränderung von Woche 24 zu Baseline.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Allerdings fehlen Angaben, wie mit fehlenden Werten zu Baseline und/oder Woche 24 umgegangen wurde. Zudem ist fraglich, ob beide Fragen beantwortet werden mussten, um in die Auswertung einbezogen zu werden. Unklar ist, ob der Fragebogen vor oder nach der Anwendung der Studienmedikation durch die Patientinnen und Patienten ausgefüllt wurde.

### Patientenrelevanz

Der Endpunkt PGIS wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

### Validität

Die Validität des Endpunkts PGIS wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

## **PGIC**

Der Endpunkt PGIC wird in der Nutzenbewertung für die Studien MOMENTUM, SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 ergänzend dargestellt, da die Erhebung mittels PGIS als valider eingeschätzt wird und durch diesen Endpunkt ähnliche Symptome erhoben werden.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Der PGIC wurde in allen 3 Studien erfasst.

In den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 wurde der Fragebogen Patient Global Impression of Change (PGIC), bestehend aus einer Frage, als indikations- und symptomübergreifendes, patientenberichtetes Instrument eingesetzt [16], um den Gesamteindruck der Person zur Nützlichkeit einer Behandlung zu erheben. Die Personen bewerten die Veränderung ihrer MF-Symptome seit Behandlungsbeginn im Zeitverlauf mit dem Studienmedikament anhand einer 7-Punkte-Skala:

- Ganz erheblich verbessert (1)
- Deutlich verbessert (2)
- Geringfügig verbessert (3)
- Nicht verändert (4)
- Geringfügig verschlechtert (5)
- Deutlich verschlechtert (6)
- Ganz erheblich verschlechtert (7)

In der Studie MOMENTUM wurden 2 Fragen erfasst. Der PGIC enthält eine Frage zu der von der Person wahrgenommenen Veränderung der MF-Symptome im Laufe der Zeit und eine Frage zu der von der Person wahrgenommenen Veränderung der Fatigue seit der ersten

Einnahme der Studienmedikation. Die Personen bewerten beide Fragen jeweils anhand einer 5-Punkte-Skala:

- Stark verbessert (1)
- Minimal verbessert (2)
- Keine Veränderung (3)
- Minimal verschlechtert (4)
- Stark verschlechtert (5)

Der pU definiert die Responderanalyse in den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 als positive Responder (definiert als Personen mit jeglicher Symptomverbesserung, also „ganz erheblich verbessert“, „deutlich verbessert“ oder „geringfügig verbessert“) zu Woche 24. In der Studie MOMENTUM ist die Responderanalyse definiert als positive Responder: definiert als Personen mit jeglicher Symptom- bzw. Fatigueverbesserung („stark verbessert“ oder „minimal verbessert“) zu Woche 24.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Unklar ist, ob der Fragebogen vor oder nach der Anwendung der Studienmedikation durch die Patientinnen und Patienten ausgefüllt wurde.

#### Patientenrelevanz

Der Endpunkt PGIC wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

#### Validität

Bei der rückwirkenden Einschätzung einer Veränderung müssen die Befragten in der Lage sein, sowohl ihren gegenwärtigen Zustand als auch ihren Ausgangszustand zu quantifizieren und daraus eine mentale Subtraktion durchzuführen. Hier ist kritisch anzumerken, dass ein möglicher „Recall Bias“ nicht auszuschließen ist. Stattdessen wird bei dieser Abschätzung größtenteils der gegenwärtige Gesundheitszustand erfasst. Dieser Effekt wird umso größer, je länger das Erinnerungsintervall ist [9,12,17,18]. In der MOMENTUM-Studie werden dieselben Items mittels PGIS und PGIC erfasst. Es wird davon ausgegangen, dass durch den PGIC im Vergleich zum PGIS keine wesentlichen zusätzlichen Informationen generiert werden. Da die Erhebung des PGIS als valider eingeschätzt wird und durch diesen Endpunkt identische Symptome erhoben werden, wird in der vorliegenden Konstellation der PGIC für die Studie MOMENTUM ergänzend dargestellt. Für die Studien SIMPLIFY-1 und -2 erfolgt eine reguläre Darstellung, da der PGIS in diesen Studien nicht erhoben wurde.

#### **Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS**

Der Endpunkt wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Der EQ-5D-VAS wurde in allen 3 Studien erfasst.

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde über die visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions (EQ-5D-VAS) zu den Studienvisiten jeweils vor Anwendung der Studienmedikation durch die Patientinnen und Patienten erfasst (ausschließlich für Studie SIMPLIFY-2 beschrieben).

Bei der VAS handelt es sich um eine numerische Skala von 0 bis 100, auf welcher die Patientin / der Patient die Frage zu ihrem/seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. „0“ steht für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand, „100“ für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand ist nachvollziehbar.

### Patientenrelevanz

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

### Validität

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

### **Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30**

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

Die Symptomskalen und die einzelnen Symptomitems des EORTC QLQ-C30 werden in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

## **2.3.3 Lebensqualität**

### **EORTC QLQ-C30 (Lebensqualität)**

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

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Der EORTC QLQ-C30 wurde ausschließlich in der Studie MOMENTUM erfasst.

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

Der Fragebogen gliedert sich in:

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

Zusätzlich umfasst der Fragebogen einzelne Items zu Symptomen (Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Obstipation, Diarrhö) und zu finanziellen Beeinträchtigungen. Die Fragen werden auf 4- bzw. 7-Punkte-Skalen beantwortet; der Bezugszeitraum ist die vergangene Woche. Gemäß Manual werden der Gesamtscore und die Scores für Funktions-, Symptom- und die anderen Einzelskalen auf eine Skala von 0 bis 100 Punkten transformiert. Höhere Werte auf den Funktionskalen und der globalen Gesundheitsstatus-/Lebensqualitätsskala bedeuten eine bessere Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität. Höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. den einzelnen Symptomitems bedeuten eine schwerere Symptomatik. Die Recallperiode beträgt eine Woche [1,19].

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Unklar ist, ob der Fragebogen vor Anwendung der Studienmedikation durch die Patientinnen und Patienten ausgefüllt wurde.

### Patientenrelevanz

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

### Validität

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

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)**

Der Endpunkt wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Der SF-36v2 wurde in den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 erfasst.

Der 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) ist ein generischer Fragebogen für die Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Patientinnen und Patienten. Der SF-36 beinhaltet 36 Items, von denen 35 Items 8 Domänen zugeordnet sind:

- Körperliche Funktionsfähigkeit (10 Items)
- Körperliche Rollenfunktion (4 Items)
- Körperliche Schmerzen (2 Items)
- Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (5 Items)
- Vitalität (4 Items)
- Soziale Funktionsfähigkeit (2 Items)
- Emotionale Rollenfunktion (3 Items)
- Psychisches Wohlbefinden (5 Items)

Die Bildung der Domänenscores erfolgt durch Summierung der Werte der Items pro Domäne und anschließender Transformation der Summen auf Werte von 0 bis 100.

Zusätzlich werden die 8 Domänen zu einem körperlichen Summenscore (Physical Component Summary (PCS)) und einem psychischen Summenscore (Mental Component Summary (MCS)) zusammengefasst, jeweils mit einer Summenskala von 0 bis 100. Für die Domänen- und Summenscores bedeuten höhere Werte eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität. Items aller Domänen-Skalen gehen in die beiden Summenskalen ein. Der PCS schließt vor allem Items der Domänen-Skalen für körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche

Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung ein. In den MCS gehen vor allem Items der Domänen-Skalen für Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden ein.

Im Dossier wird der SF-36 v2 als Responderanalyse nach IQWiG-Methodenpapier ( $\geq 15\%$  der Skalenspannweite) anhand der Normstichprobe [2,3] zu Woche 24 dargestellt:

- Verbesserung/Verschlechterung des PCS um  $\geq 9,4 / \leq -9,4$  Punkte
- Verbesserung/Verschlechterung des MCS um  $\geq 9,6 / \leq -9,6$  Punkte
- Verbesserung/Verschlechterung Körperliche Funktionsfähigkeit um  $\geq 5,7 / \leq -5,7$  Punkte
- Verbesserung/Verschlechterung Soziale Funktionsfähigkeit um  $\geq 6,0 / \leq -6,0$  Punkte
- Verbesserung/Verschlechterung Körperliche Rollenfunktion um  $\geq 5,4 / \leq -5,4$  Punkte
- Verbesserung/Verschlechterung Körperliche Schmerzen um  $\geq 6,0 / \leq -6,0$  Punkte
- Verbesserung/Verschlechterung Psychisches Wohlbefinden um  $\geq 7,8 / \leq -7,8$  Punkte
- Verbesserung/Verschlechterung Emotionale Rollenfunktion um  $\geq 6,3 / \leq -6,3$  Punkte
- Verbesserung/Verschlechterung Vitalität um  $\geq 7,1 / \leq -7,1$  Punkte
- Verbesserung/Verschlechterung Allgemeine Gesundheitswahrnehmung um  $\geq 7,1 / \leq -7,1$  Punkte [3]

Grundlage für die Bestimmung der MID (15 %) stellte die jeweils realisierte Spannweite der Normstichprobe dar (PCS: 7,3–70,1 Punkte; MCS: 5,8–69,9 Punkte [2]).

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Zur Vermeidung von Multiplizität werden nur die beiden Summenscores PCS und MCS in der Nutzenbewertung dargestellt.

#### Patientenrelevanz

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

#### Validität

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels SF-36v2 wird als valide angesehen.

### **2.3.4 Sicherheit**

#### **Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**

Die Endpunkte werden in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

Die Endpunkte wurden in den Studien SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2 und MOMENTUM erfasst.

Als **unerwünschtes Ereignis (UE)** wird jedweder unerwünschte medizinische Vorfall bei einer Patientin / einem Patienten definiert, der/dem ein Arzneimittel verabreicht wurde. Ein kausaler Zusammenhang zur Behandlung ist nicht zwingend erforderlich. Ereignisse, die die Definition für ein UE erfüllen (keine abschließende Aufzählung):

- Eine klinisch signifikante Verschlechterung eines bereits bestehenden Zustands. Dies schließt Zustände ein, die sich vollständig zurückbilden und dann wieder pathologisch werden können.

- Jede neue Erkrankung oder Verschlimmerung einer bestehenden Erkrankung (Verschlimmerung der Art, Häufigkeit oder Schwere eines bekannten Zustands)
- Verletzung oder Unfall, der während des Screenings, der Behandlung oder der Nachbehandlung auftritt. Wenn bekannt ist, dass ein medizinischer Zustand die Verletzung oder den Unfall verursacht hat (z. B. ein Sturz infolge von Schwindel), sollten der medizinische Zustand (Schwindel) und der Unfall (Sturz) als 2 separate UE gemeldet werden.
- Anomalie bei physiologischen Tests oder ein körperlicher Untersuchungsbefund, der eine klinische Intervention oder weitere Untersuchung erfordert
- Veränderung von Laborwerten oder einer anderen klinischen Untersuchung (z. B. EKG, Röntgenbild), die mit Symptomen einhergeht oder zu einer Änderung der Studienbehandlung oder der Begleittherapie oder zum Absetzen des Studienmedikaments führt. Wenn die Veränderung von Laborwerten Teil eines Syndroms ist, sollte das Syndrom oder die Diagnose (z. B. Anämie) und nicht das Laborergebnis (z. B. erniedrigter Hb) aufgezeichnet werden.
- UE, die durch eine Überdosierung der Studienbehandlung entstanden sind, unabhängig davon, ob diese versehentlich oder absichtlich erfolgte
- UE aufgrund mangelnder Wirksamkeit der Studienbehandlung, z. B. wenn das Prüfpersonal vermutet, dass eine Arzneimittelcharge nicht wirksam ist, oder wenn das Prüfpersonal vermutet, dass die Studienbehandlung zum Fortschreiten der Krankheit beiträgt
- UE, welches auf einen Missbrauch der Studienbehandlung zurückzuführen ist
- UE im Zusammenhang mit dem Abbruch der Studienbehandlung

UE wurden mittels Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 22.0 (Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2) und Version 24.0 (Studie MOMENTUM), kodiert. Die Einstufung der Intensität der UE erfolgte unter Verwendung der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute (NCI), Version 4.03. (SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2), mit Ausnahme der Anämie (Hämoglobin), die nach CTCAE-Version 3.0 eingestuft wird und Version 5.0 (MOMENTUM).

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

In der Studie SIMPLIFY-2 beginnt die Erfassung und Überwachung von UE mit der ersten Studienmedikation während der 24-wöchigen Behandlungsphase. In der MMB-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 eintritt). 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 eintritt).

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

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

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

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

In den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 wurden Ereignisse wie die Progression der MF sowie der Tod aufgrund der Progression der MF nur als SUE erachtet, sofern das Prüfpersonal diese im Zusammenhang mit der Studienmedikation bewertet hat. In der Studie MOMENTUM wurden freiwillige Krankenhauseinweisungen aufgrund von vor Studienbeginn geplanten Eingriffen und Krankenhausaufenthalten für die Verabreichung der Studienmedikation gemäß Studienprotokoll nicht als SUE gewertet.

In der Studie SIMPLIFY-1 beginnt die Erfassung und Überwachung von SUE mit der ersten Studienmedikation und wird während der verblindeten 24-wöchigen Behandlungsphase bis zur ersten Studienmedikation mit MMB in der Open-Label-Behandlungsphase oder bis 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienbehandlung fortgesetzt. Während der Open-Label-Behandlungsphase beginnt die Erfassung und Überwachung von UE mit der ersten Studienmedikation in der Open-Label-Behandlungsphase bis 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation. Während der sich anschließenden Nachbeobachtungsphase (12 Wochen) und Überlebensnachbeobachtungsphase wurden SUE, in der letzten genannten nur Todesfälle erfasst.

In der Studie SIMPLIFY-2 beginnt die Erfassung und Überwachung von UE mit der ersten Studienmedikation MMB oder BAT während der verblindeten 24-wöchigen Behandlungsphase und MMB in der erweiterten Behandlungsphase (MMB). In der MMB-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 eintritt). 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 verblindeten 24-wöchigen Behandlungsphase oder der ersten Studienmedikation während der erweiterten Behandlungsphase (je nachdem was früher eintritt). Während der erweiterten Behandlungsphase beginnt die Erfassung und Überwachung von UE mit der ersten Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation. Für den BAT-Behandlungsarm müssen alle SUE, unabhängig von der Ursache oder dem Zusammenhang, die zwischen der Randomisierung und der 30-Tage-Nachbeobachtung, dem Eintritt in die Überlebensnachbeobachtung oder dem Ende der Studie für den Studienteilnehmenden auftreten, gemeldet werden, je nachdem, was früher eintritt. Während der sich anschließenden Nachbeobachtungsphase (12 Wochen) und Überlebensnachbeobachtungsphase wurden SUE, in der letzten genannten nur Todesfälle erfasst.

In der Studie MOMENTUM werden alle SUE, die nach der Studienaufnahme, vor der Behandlung, während der Behandlung oder innerhalb von 30 Tagen nach Beendigung der Behandlung auftreten, erfasst. In der Sicherheitsnachbeobachtungsphase ist eine Erfassung für alle SUE und für diejenigen SUE erforderlich, die als arzneimittelbedingt (höchstwahrscheinlich, wahrscheinlich oder möglich) angesehen werden und bei der Sicherheitsnachbeobachtung auftreten.

Folgende **UE von besonderem Interesse (AESI)** wurden in den Studienunterlagen für die Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 präspezifiziert:

- SMQ „Periphere Neuropathie“
- SMQ „Periphere Neuropathie, die zum Abbruch der Studienmedikation führt“
- Nicht-hämatologische Ereignisse MedDRA
- Katarakt MedDRA
- Effekt der ersten Dosis

Für die Studie MOMENTUM wurden keine AESI präspezifiziert.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung für die UE, SUE und AESI ist für die Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 nachvollziehbar.

#### Patientenrelevanz

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

#### Validität

Die Erhebung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse wird in allen 3 Studien als valide eingeschätzt.

### 2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte für die Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 findet sich in Tabelle 10.

*Tabelle 10: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2*

Studienperiode Endpunkt	Screening- phase	Verblindete Behandlungsphase (24 Wochen) <sup>1)</sup>						
	SCR	BL	W4	W8	W12	W16	W20	W24
Gesamtüberleben	-	kontinuierlich						
Milzansprechen mittels MRT/CT <sup>2)</sup>	-	x	-	-	x	-	-	x
Leukämische Transformation <sup>3)</sup>	x	-	x	x	x	x	x	x
Transfusionen	x	x	x	x	x	x	x	x
MPN-SAF	-	x	x	x	x	x	x	x
mMPN-SAF-TSS	-	täglich						
BFI	-	täglich						
PGIC	-	-	x	x	x	x	x	x
EQ 5D-VAS	-	x	x	x	x	x	x	x

Studienperiode Endpunkt	Screening- phase	Verblindete Behandlungsphase (24 Wochen) <sup>1)</sup>							
	SCR	BL	W4	W8	W12	W16	W20	W24	
SF-36	-	x	x	x	x	x	x	x	x
Unerwünschte Ereignisse <sup>4)</sup>	-	x	x	x	x	x	x	x	x

<sup>1)</sup> Die Studienvisiten von Woche 2 bis Woche 22 wurden innerhalb eines Zeitfensters von  $\pm 3$  Tagen durchgeführt, mit Ausnahme der MRT- oder CT-Untersuchungen, die innerhalb von  $\pm 7$  Tagen durchgeführt wurden. Die Personen schlossen die Visite in Woche 24 innerhalb eines Zeitfensters von  $\pm 7$  Tagen ab.

<sup>2)</sup> Bestimmung der Blastenzahl im Knochenmark erfolgte zu Screening und Woche 24 mittels Knochenmarkaspirat/Biopsie.

<sup>3)</sup> Bestimmung der Blastenzahl mittels Blutentnahme erfolgte zu SCR, W2, W4, W8, W12, W16, W20 und W24.

<sup>4)</sup> Die Erfassung und Überwachung von UE beginnt mit der ersten Studienmedikation und wird während der verblindeten 24-wöchigen Behandlungsphase bis 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienbehandlung fortgesetzt.

Abkürzungen: BFI: Brief Fatigue Inventory; BL: Baseline; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL 5-Dimensions; (m)MPN-SAF: (modified) Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; MRT: Magnetresonanztomographie; PGIC: Patient Global Impression of Change; SCR: Screening; SF-36: 36-Item Short-Form Health Survey; TSS: Gesamtsymptomscore; UE: Unerwünschtes Ereignis; W: Woche.

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte für die Studie MOMENTUM findet sich in Tabelle 11.

*Tabelle 11: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der Studie MOMENTUM*

Studienperiode Endpunkt	Screening- phase <sup>1)</sup>	Verblindete Behandlungsphase (24 Wochen)							
	SCR	BL	W2	W4	W8	W12	W16	W20	W24
Gesamtüberleben	x	kontinuierlich							
Milzansprechen mittels MRT/CT	-	x	-	-	-	-	-	-	x
MFSAF <sup>2)</sup>	x	täglich							
Transfusionen	x	x	x	x	x	x	x	x	x
PGIS <sup>2)</sup>	-	x	x	x	x	x	x	x	x
EQ-5D-VAS <sup>2)</sup>	-	x	-	-	-	x	-	-	x
EORTC QLQ-C30 <sup>2)</sup>	-	x	-	-	-	x	-	-	x
Unerwünschte Ereignisse	x	kontinuierlich							

<sup>1)</sup> Innerhalb 6 Wochen vor der Randomisierung.

<sup>2)</sup> Wenn eine Person die Studienbehandlung vor der 24. Woche abbricht, sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um die Verblindung der Behandlungszuweisung aufrechtzuerhalten und alle Studienbewertungen bis zum Ende der 24. Woche fortzusetzen. Wenn es für einen Studienteilnehmenden nicht möglich oder akzeptabel ist, die PRO-Bewertungen nach Abbruch der Studienbehandlung fortzusetzen, werden MFSAF, EORTC QLQ-C30, PGIS, PGIC, EQ-5D ausgefüllt und das ePRO-Gerät bei der Abbruchuntersuchung abgenommen.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MRT: Magnetresonanztomographie; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO: Patient reported outcome; SCR: Screening; W: Woche.

## 2.4 Statistische Methoden

### 2.4.1 Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2

#### Analysepopulationen

Tabelle 12: Analysepopulationen in den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2

Analysepopulation	Definition	In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte
ITT-Population	Alle Personen, die randomisiert wurden.	-
SAS-Population	Alle Personen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis erhalten haben.	-
mITT-Population	Alle Personen der ITT-Population, die zu Baseline einen Hb-Wert < 10 g/dl aufweisen.	Wirksamkeitsendpunkte
mSAS-Population		UE, SUE, AESI

Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; Hb: Hämoglobin; ITT: Intention-to-Treat; mITT: modified Intention-to-Treat; mSAS: modified Safety Analysis Set; SAS: Safety Analysis Set; (S)UE: (Schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

#### Datenschnitte

- SIMPLIFY-1: Finaler Datenschnitt: 01. Juli 2019 (ersetzt die zwei Interimdatenschnitte) – Grundlage für die vorliegende Nutzenbewertung
- SIMPLIFY-2: Finaler Datenschnitt: 25. Juni 2019 (ersetzt die ersten beiden Datenschnitte) – Grundlage für die vorliegende Nutzenbewertung

#### Wirksamkeitsanalysen

- **Gesamtüberleben und leukämische Transformation:** Cox-Proportional-Hazards-Modell mit präspezifizierten Kovariablen
- **Transfusionsfreiheit:** Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern
- **PRO (MPN-SAF):**
  - Dargestellt wird die Verbesserung von  $\geq 15\%$ . Daten zur Verschlechterung  $\geq 15\%$  wurden nicht eingereicht (SIMPLIFY-1).
  - Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern
- **PRO (BFI, PGIC, EQ-5D-VAS, SF-36):**
  - Es liegen nur nicht-adjustierte Schätzer (Relatives Risiko (RR)) mangels Konvergenz des statistischen Modells vor (BFI und EQ-5D-VAS; Studie SIMPLIFY-1). Dargestellt wird die Verbesserung von  $\geq 15\%$ .
  - Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern
  - SF-36: Post hoc wurden Responderanalysen zur Verbesserung und Verschlechterung durchgeführt: (PCS um  $\geq 9,4$ , und MCS um  $\geq 9,6$ ).
  - Daten zur Verschlechterung  $\geq 15\%$  wurden für BFI, PGIC und SF-36 eingereicht. Auf eine Darstellung wird jedoch in der Nutzenbewertung aufgrund der hohen Anzahl an fehlenden Werten verzichtet, da der Umgang mit fehlenden Werten als methodisch nicht adäquat eingeschätzt wird. So werden die fehlenden Werte als Nicht-Ereignis bewertet, wonach Personen mit fehlenden Werten ohne eine Verschlechterung klassifiziert werden. Während dieses Vorgehen für Responderanalysen zur Verbesserung in einem Score einen konservativen Ansatz darstellt und als geeignetes Vorgehen bewertet wird, wird die Annahme für die Responderanalysen zur Verschlechterung, dass fehlende Werte mit keiner Verschlechterung des Zustandes assoziiert sind, als nicht plausibel bewertet. Es liegt diesbezüglich von Seiten des pU keine Begründung vor.

## Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Folgende Subgruppenanalysen waren für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte in der Studie SIMPLIFY-1 präspezifiziert: u. a. Baseline-TSS (Quartile:  $< Q1$ ,  $\geq Q1$  und  $< \text{Median}$ ,  $\geq \text{Median}$  und  $< Q3$ ,  $\geq Q3$ ), Baseline-Hb-Wert ( $< 8 \text{ g/dl}$  oder  $\geq 8 \text{ g/dl}$ ), IPSS-Prognosekategorie (Intermediärrisiko oder Hochrisiko), Krankheitsstatus der MF (PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF), JAK2V617F-Mutation (positiv oder negativ).

Für die Subgruppenanalysen erfolgte in der Studie SIMPLIFY-2 die Einteilung der Patientinnen und Patienten nach Subgruppen auf der Grundlage der Stratifikationsfaktoren. Folgende Subgruppen wurden präspezifiziert: u. a. Baseline-Milzvolumen ( $< \text{Median}$  oder  $\geq \text{Median}$ ), Baseline-Hb-Wert ( $< 8 \text{ g/dl}$  oder  $\geq 8 \text{ g/dl}$ ), DIPSS-Prognosekategorie (Intermediärrisiko oder Hochrisiko), Krankheitsstatus der MF (PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF), Januskinase (JAK)2V617F-Mutation (positiv oder negativ, basierend auf der Anamnese) und Dauer der RUX-Behandlung der Personen vor der Randomisierung ( $\geq 12$  Wochen oder  $< 12$  Wochen).

In der Nutzenbewertung werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ( $p$ -Wert  $< 0,05$ ) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, bei denen mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

## 2.4.2 Studie MOMENTUM

### Analysepopulationen

Tabelle 13: Analysepopulationen in der Studie MOMENTUM

Analysepopulation	Definition	In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte
ITT-Population	Alle randomisierten Personen.	Wirksamkeitsendpunkte
SAS-Population	Alle Personen der ITT-Population, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben.	UE, SUE, AESI

Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; ITT: Intention-to-Treat; SAS: Safety Analysis Set; (S)UE: (Schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

### Datenschnitte

Ende der RCT-Phase für alle Personen: 03. Dezember 2021

Der Datenschnitt vom 03. Dezember 2021 wurde für alle Wirksamkeitsanalysen der 24-wöchigen RCT-Phase verwendet, ausgenommen davon sind die Analysen für den Endpunkt „Milzansprechen zu Woche 24“. Aufgrund eines Studienteilnehmenden im MMB-Arm, der eine nicht erlaubte MF-Therapie erhalten hat, wurde für die Analyse dieser beiden Endpunkte der Datenschnitt der Schließung der Datenbank am 17. Januar 2023 verwendet. Dieser Studienteilnehmende wurde für die genannten Endpunkte als Non-Responder gewertet.

### Wirksamkeitsanalysen

- **Gesamtüberleben:** Cox-Proportional-Hazards-Modell mit präspezifizierten Kovariablen
- **Transfusionsfreiheit:** Es liegen nur nicht-adjustierte Schätzer (RR) mangels Konvergenz des statistischen Modells vor. Angaben zu Non-Respondern liegen nicht vor.
- **PRO (MFSAF v4.0):** Die eingereichte Responderanalyse von 50 % wird als nicht adäquat eingeschätzt. Bei der prädefinierten Responderanalyse zum MFSAF-TSS wurde als Responsekriterium eine Reduktion um mindestens 50 % des TSS-Baselinewerts festgelegt.

Es ist unklar, für welchen Anteil der Responder dieser Analyse eine Reduktion um 50 % des TSS-Baselinewerts eine spürbare Veränderung darstellt. Dies ist unter anderem vom Baselinewert abhängig. Um in jedem Fall eine Verbesserung erreichen zu können, die der im IQWiG-Methodenpapier beschriebenen Responseschwelle von 15 % entspricht, mussten die Patientinnen und Patienten einen Baselinewert von mindestens 21 Punkten aufweisen (Skalenspannweite des MFSAF TSS = 70 Punkte). Anhand der Verteilungsdaten zu Baseline im MFSAF-TSS lässt sich erkennen, dass dies für mindestens 25 % der Patientenpopulation sowohl im Kontroll- als auch im Interventionsarm nicht der Fall ist. Insgesamt ist unklar, wie hoch der Anteil an Personen war, deren Wert unter 10,5 Punkten lag und die als Responder gewertet wurden. Da zudem keine Auswertungen mit einer Responseschwelle von 15 % vorliegen, werden stattdessen die stetigen Auswertungen für den MFSAF-TSS für die Nutzenbewertung herangezogen (MMRM mit den Kovariaten Behandlung, Zeitpunkt (Woche), Interaktion für Behandlung x Zeitpunkt, Baseline-MFSAF-TSS (< 22, ≥ 22), tastbare Milzlänge unterhalb des linken Rippenbogens zu Baseline (< 12 cm, ≥ 12 cm) und Erythrozyten-Einheiten zu Baseline, die in den 8 Wochen vor Randomisierung transfundiert wurden (0, 1–4, 5+).

- **PRO (PGIS, EQ-5D-VAS, EORTC):** Responderanalysen für Verbesserungen oder Verschlechterungen liegen nicht vor, stattdessen werden die stetigen Auswertungen für die Nutzenbewertung herangezogen (MMRM siehe MFSAF v4.0)

### Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Folgende Subgruppenanalysen waren für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte in der Studie MOMENTUM präspezifiziert: u. a. Subgruppen von Personen nach dem zu Studienbeginn definierten Transfusionsstatus (TI/Transfusion requiring (TR)/TD), TI/Nicht-TI, Subgruppen auf der Grundlage der in den 8 Wochen vor der Randomisierung transfundierten Erythrozyten- oder Vollbluteinheiten (0, 1–4 und 5+) und Subgruppen auf der Grundlage des Hb-Werts zu Baseline (< 8 g/dl, ≥ 8 g/dl).

In der Nutzenbewertung werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ( $p$ -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, bei denen mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

## 2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 14: Verzerrungspotential der Studien SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2 und MOMENTUM während der 24-wöchigen Behandlungsphase

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
SIMPLIFY-1	Ja	Ja	Ja <sup>1)</sup>	Ja	Nein	Ja <sup>2)3)4)</sup>	Hoch
SIMPLIFY-2	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja <sup>5)6)</sup>	Hoch
MOMENTUM	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja <sup>7)8)</sup>	Hoch

- 1) Unbeabsichtigte Entblindung durch die im Protokoll vorgeschriebene Dosisanpassungen von RUX und die Erfahrung des Prüfpersonals mit RUX möglich.
- 2) Nachträglicher Ausschluss eines Großteils der Teilnehmenden aus der Studie durch Zuschnitt der Studienpopulation auf das Anwendungsgebiet (MMB: 60 %; RUX: 56,2 %). Unterschied zwischen den Armen < 5 % im Anteil an ausgeschlossenen Personen.
- 3) Unterschiede > 10 % in Baseline-Charakteristika (Krankheitstyp, JAK2V617F-Mutation, Transfusionsfreiheit).
- 4) Unterschiede > 5 % in der Drop-out-Rate zwischen den Studienarmen. Abschluss der 24-wöchigen Behandlungsphase von 84 % der mITT-Population im MMB-Arm und 93 % im RUX-Arm.
- 5) Nachträglicher Ausschluss von Personen aus der Studie durch Zuschnitt der Studienpopulation auf das Anwendungsgebiet. Unterschied zwischen den Armen > 10 % im Anteil an ausgeschlossenen Personen (36,5 % vs. 25 %).
- 6) Unterschiede > 10 % in Baseline-Charakteristika (Geschlecht, Region, zytogenetische Bewertung, Transfusionsabhängigkeit, Transfusionen während RUX-Vorbehandlung, Dosisanpassungen während RUX-Vorbehandlung, Anämie CTCAE-Grad  $\geq 3$  während RUX-Vorbehandlung).
- 7) Unterschiede > 10 % in Baseline-Charakteristika (Krankheitstyp, DIPSS, ECOG-PS).
- 8) Hohe Drop-out-Rate in beiden Studienarmen. Unterschiede > 10 % in der Drop-out-Rate zwischen den Studienarmen. Abschluss der 24-wöchigen Behandlungsphase von 74 % im Momelotinib-Arm und 59 % im DAN-Arm.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DAN: Danazol; DIPSS: Dynamic International Prognostic Scoring System; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; mITT: modified Intention-to-Treat; MMB: Momelotinib; RUX: Ruxolitinib

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für alle drei Studien als hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 15 bis Tabelle 17 dargestellt.

*Tabelle 15: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie SIMPLIFY-1*

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Gesamtüberleben	Ja	Ja	Nein	Ja <sup>1)2)</sup>	Hoch
Milzansprechen	Ja	Ja	Nein	Ja <sup>3)</sup>	Hoch
Leukämische Transformation	Ja	Ja	Nein	Ja <sup>4)</sup>	Hoch
Symptomansprechen mittels MPN-SAF	Unklar <sup>5)</sup>	Ja	Nein	Ja <sup>6)</sup>	Hoch
Fatigue mittels BFI	Unklar <sup>5)</sup>	Ja	Nein	Ja <sup>6)</sup>	Hoch
Transfusionsfreiheit	Nein <sup>5)</sup>	Ja	Nein	Ja <sup>7)</sup>	Hoch
PGIC	Unklar <sup>5)</sup>	Ja	Nein	Nein	Hoch
Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D	Unklar <sup>5)</sup>	Ja	Nein	Ja <sup>8)</sup>	Hoch
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	Unklar <sup>5)</sup>	Ja	Nein	Ja <sup>9)</sup>	Hoch
Unerwünschte Ereignisse	Nein <sup>5)</sup>	Ja	Nein	Ja <sup>10)</sup>	Hoch <sup>11)</sup>

1) Unterschied im Anteil an frühen Zensierungen vor Woche 24 > 5 % (zu Monat 5: 15,1 % in MMB-Arm vs. 6,4 % in RUX-Arm). Angaben zu den Zensierungsgründen liegen nicht vor.

2) Risiko für informative Zensierung, da Nachbeobachtung des Überlebensstatus nur für 30 Tage nach Behandlungsabbruch erfolgt.

- <sup>3)</sup> Unterschiede zwischen den Armen im Anteil fehlender Werte zu Woche 24 ca. 10 % (18,6 % (MMB) vs. 8,5 % (RUX))
- <sup>4)</sup> Unterschied im Anteil an früher Zensierung vor Woche 24 > 5 % (zu Monat 5: 17,4 % in MMB-Arm vs. 7,4 % in RUX-Arm). Angaben zu den Zensierungsgründen liegen nicht vor.
- <sup>5)</sup> Unbeabsichtigte Entblindung durch die im Protokoll vorgeschriebenen Dosisanpassungen von RUX und der Erfahrung des Prüfpersonals mit RUX möglich.
- <sup>6)</sup> Hoher Anteil fehlender Werte zu Woche 24 (MMB: 31,4 %; RUX: 27,7 %)
- <sup>7)</sup> Hohe Unterschiede zu Baseline bezüglich der Transfusionsfreiheit (MMB: 35 %; RUX: 53 %).
- <sup>8)</sup> Hoher Anteil fehlender Werte zu Woche 24 (MMB: 32,6 %; RUX: 27,7 %)
- <sup>9)</sup> Hoher Anteil fehlender Werte zu Woche 24 (MMB: 32,6 %; RUX: 28,7 %)
- <sup>10)</sup> Es liegen nur Effektschätzer ohne Berücksichtigung der Randomisierungsstrata vor.
- <sup>11)</sup> Das hohe Verzerrungspotential ergibt sich aus dem hohen Verzerrungspotential auf Studienebene.

Abkürzungen: BFI: Brief Fatigue Inventory; EQ-5D: EuroQoL 5-Dimensions; ITT: Intention-to-Treat; MMB: Momelotinib; MPN-SAF: Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; PGIC: Patient Global Impression of Change; RUX: Ruxolitinib; SF-36: 36-Item Short-Form Health Survey

**Tabelle 16: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie SIMPLIFY-2**

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Gesamtüberleben	Ja	Ja	Nein	Ja <sup>1,2)</sup>	Hoch
Milzansprechen	Ja <sup>3)</sup>	Ja	Nein	Ja <sup>4)</sup>	Hoch
Leukämische Transformation	Ja <sup>5)</sup>	Ja	Nein	Nein	Hoch <sup>6)</sup>
Transfusionsfreiheit	Nein	Ja	Nein	Nein	Hoch
PGIC	Nein	Ja	Nein	Nein	Hoch
Unerwünschte Ereignisse	Nein	Ja	Nein	Nein	Hoch

- <sup>1)</sup> Unterschied im Anteil an Zensierungen vor Woche 24 > 10 % (zu Monat 5: 21,2 % in MMB-Arm vs. 10,3 % in BAT-Arm). Angaben zu den Zensierungsgründen liegen nicht vor.
- <sup>2)</sup> Risiko für informative Zensierung, da Nachbeobachtung des Überlebensstatus nur für 30 Tage nach Behandlungsabbruch erfolgte.
- <sup>3)</sup> Offene Studie, aber die Bewertung des Milzansprechens erfolgte verblindet.
- <sup>4)</sup> Unterschiede zwischen den Armen im Anteil fehlender Werte zu Woche 24 ca. 10 % (33,3 % (MMB) vs. 23,1 % (BAT)).
- <sup>5)</sup> Offene Studie. Die Bewertung erfolgte anhand objektiver Kriterien.
- <sup>6)</sup> Das hohe Verzerrungspotential ergibt sich aus dem hohen Verzerrungspotential auf Studienebene.

Abkürzungen: BAT: beste verfügbare Therapie; ITT: Intention-to-Treat; MMB: Momelotinib; PGIC: Patient Global Impression of Change

**Tabelle 17: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie MOMENTUM**

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Gesamtüberleben	Ja	Ja	Nein	Nein <sup>1)2)</sup>	Hoch
Milzansprechen	Ja	Ja	Nein	Ja <sup>2)</sup>	Hoch
MFSAF	Ja	Ja	Nein <sup>3)</sup>	Ja <sup>4)</sup>	Hoch
Transfusionsfreiheit	Ja	Ja	Nein	Nein	Hoch <sup>11)</sup>
PGIS	Ja	Ja	Nein <sup>3)</sup>	Ja <sup>5)</sup>	Hoch
PGIC	Ja	Ja	Nein	Ja <sup>6)</sup>	Hoch
Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D	Ja	Ja	Nein <sup>3)</sup>	Ja <sup>7)</sup>	Hoch
Symptomatik und Lebensqualität mittels EORTC	Ja	Ja	Nein <sup>3)</sup>	Ja <sup>8)</sup>	Hoch
Unerwünschte Ereignisse	Ja	Ja	Nein	Ja <sup>9)</sup>	Hoch <sup>10)</sup>

<sup>1)</sup> Unterschied im Anteil an Zensierungen zu Woche 24 = 4,7 % (6,2 % in MMB-Arm vs. 1,5 % im DAN-Arm). Angaben zu den Zensierungsgründen liegen nicht vor.

<sup>2)</sup> Unterschiede > 10 % in Baseline-Charakteristika (Krankheitstyp, DIPSS, ECOG-PS).

<sup>3)</sup> Es ist unklar, warum für diesen Endpunkt keine Responderanalysen mit dem Responsekriterium von mind. 15 % der Skalenspannweite vorgelegt wurden. Eine Begründung dafür wurde nicht vorgelegt.

<sup>4)</sup> Unterschiede zwischen den Armen im Anteil fehlender Werte zu Woche 24 > 10 % (29,2 % (MMB) vs. 43,1 % (DAN)).

<sup>5)</sup> Hoher Anteil fehlender Werte zu Woche 24 (MMB: 29,2 %, DAN: 43,1 %) sowie Unterschied in der Rücklaufquote von mehr als 5 %.

<sup>6)</sup> Rücklaufquote zu Woche 24 unter 70 %. Hoher Anteil fehlender Werte zu Woche 12 (MMB: 20,0 %; DAN: 27,7 %) sowie Unterschied in der Rücklaufquote von mehr als 5 %.

<sup>7)</sup> Rücklaufquote zu Woche 24 unter 70 %. Hoher Anteil fehlender Werte zu Woche 12 (MMB: 19,2 %; DAN: 27,7 %) sowie Unterschied in der Rücklaufquote von mehr als 5 %.

<sup>8)</sup> Rücklaufquote zu Woche 24 unter 70 %. Hoher Anteil fehlender Werte zu Woche 12 (MMB: 20,8 %; DAN: 30,8 %) sowie Unterschied in der Rücklaufquote von mehr als 5 %.

<sup>9)</sup> Rücklaufquote zu Woche 24 unter 70 %. Hoher Anteil fehlender Werte zu Woche 12 (MMB: 20,0 %; DAN: 29,2 %) sowie Unterschied in der Rücklaufquote von mehr als 5 %.

<sup>10)</sup> Es liegen nur Effektschätzer ohne Berücksichtigung der Randomisierungsstrata vor.

<sup>11)</sup> Das hohe Verzerrungspotential ergibt sich aus dem hohen Verzerrungspotential auf Studienebene.

Abkürzungen: DAN: Danazol; DIPSS: Dynamic International Prognostic Scoring System; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQoL 5-Dimensions; ITT: Intention-to-Treat; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MMB: Momelotinib; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity

### 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

#### 3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Für die Nutzenbewertung werden aus den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 die post hoc für das Dossier definierten Studienpopulationen (mITT) herangezogen, die ausschließlich Personen umfassen, die einen Hb-Wert < 10 g/dl zu Baseline aufweisen [8].

##### 3.1.1 Studie SIMPLIFY-1

Verfügbare allgemeine Angaben zur Studie sind Tabelle 18 zu entnehmen. Für die nutzenbewertungsrelevante mITT-Population liegen keine Angaben zur medianen Behandlungs- und Beobachtungsdauer sowie zu Dosisanpassungen und -unterbrechungen vor.

*Tabelle 18: Allgemeine Angaben während der 24-wöchigen verblindeten Behandlungsphase; Studie SIMPLIFY-1 (Datenschnitt: 01.07.2019)*

Studie SIMPLIFY-1 Allgemeine Angaben	MMB	RUX <sup>6)</sup>
ITT <sup>1)</sup> , n (%)	215 (100)	217 (100)
mITT <sup>2)</sup> , n (%)	86 (40)	95 (43,8) <sup>4)</sup>
SAS <sup>3)</sup> , n (%)	214 (99,5)	216 (99,5)
mSAS <sup>2)</sup> , n (%)	86 (40,2)	95 (44,0) <sup>4)</sup>
Behandlungsstatus zu Woche 24 <sup>5)</sup> , n (%)		
24-wöchige Behandlung abgeschlossen	66 (76,7)	86 (90,5)
24-wöchige Behandlung vorzeitig abgebrochen	20 (23,3)	9 (9,5)
Gründe für den vorzeitigen Abbruch der Studienmedikation <sup>5)</sup> , n (%)		
UE	13 (15,1)	5 (5,3)
Tod	3 (3,5)	0
Ermessensspielraum des Prüfpersonals	2 (2,3)	1 (1,1)
Entscheidung von Patientin/Patient	0	2 (2,1)
Unzureichende Wirksamkeit	0	1 (1,1)
Protokollverletzungen	1 (1,2)	0
Symptomatisches Milzwachstum <sup>7)</sup>	1 (1,2)	0
Studienstatus zu Woche 24 <sup>5)</sup> , n (%)		
24-wöchige RCT-Phase abgeschlossen	72 (83,7)	88 (92,6)
24-wöchige RCT-Phase vorzeitig abgebrochen	14 (16,3)	7 (7,4)
Gründe für den vorzeitigen Abbruch der RCT-Phase <sup>5)</sup> , n (%)		
UE	8 (9,3)	4 (4,2)
Tod	3 (3,5)	0
Ermessensspielraum des Prüfpersonals	1 (1,2)	1 (1,1)
Entscheidung von Patientin/Patient	1 (1,2)	2 (2,1)
Symptomatisches Milzwachstum <sup>7)</sup>	1 (1,2)	0
Mediane Behandlungsdauer (Tage) (min; max)	k. A.	k. A.
Mediane Beobachtungsdauer (Tage) (min; max)	k. A.	k. A.
Dosisanpassungen, n (%)		
Dosisunterbrechungen, n (%)	k. A.	k. A.

<sup>1)</sup> Alle Personen, die randomisiert wurden.

<sup>2)</sup> Die mITT- und mSAS-Population umfasst alle Personen mit einem Hb-Wert < 10 g/dl zu Baseline.

<sup>3)</sup> Alle Personen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis erhalten haben.

<sup>4)</sup> Inkonsistente Angaben zwischen Studienunterlagen und Dossier Modul 4. Gemäß letztgenanntem sind im RUX-Behandlungsarm 94 Personen mit einem Hb-Wert < 10 g/dl. Wieso 1 Person weniger gezählt wurde, bleibt unklar.

<sup>5)</sup> Angaben beziehen sich auf die mITT.

<sup>6)</sup> Angaben beziehen sich auf N = 95.

<sup>7)</sup> Verschlimmerung des frühzeitigen Sättigungsgefühls mit Gewichtsverlust Grad  $\geq 2$  (d. h.  $\geq 10\%$  im Vergleich zu Baseline) oder Verschlechterung anhaltender Milzschmerzen in zwei aufeinanderfolgenden Wochen inkl. täglicher Einsatz einer Betäubungsmitteltherapie oder einer  $\geq 50\%$ igen Erhöhung der täglichen Betäubungsmitteldosis UND Zunahme des Milzvolumens um mind. 15 % gegenüber Baseline, gemessen mit MRT oder CT. Eine außerplanmäßige MRT- oder CT-Untersuchung wird bei Vorliegen der oben genannten Symptomkriterien als zulässig angesehen.

Abkürzungen: Hb: Hämoglobin; k. A.: keine Angabe; (m)ITT: (modified) Intention-to-Treat; MMB: Momelotinib; MRT: Magnetresonanztomographie; (m)SAS: (modified) Safety Analysis Set; RUX: Ruxolitinib; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Die Charakterisierung der Studienpopulation ist Tabelle 19 zu entnehmen.

*Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulation während der 24-wöchigen verblindeten Behandlungsphase; Studie SIMPLIFY-1, mITT-Population (Datenschnitt: 01.07.2019)*

<b>Studie SIMPLIFY-1 Charakterisierung der Studienpopulation</b>	<b>MMB N = 86</b>	<b>RUX N = 94</b>
<i>Alter (Jahre)</i>		
Mittelwert (SD)	68,5 (8,98)	65,9 (9,09)
Median (min; max)	70,0 (41; 85)	68,0 (25; 86)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i>		
< 65 Jahre	24 (27,9)	36 (38,3)
$\geq 65$ Jahre	62 (72,1)	58 (61,7)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
Männlich	50 (58,1)	56 (59,6)
Weiblich	36 (41,9)	38 (40,4)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>		
Weiß	69 (80,2)	76 (80,9)
Schwarz oder Afroamerikanisch	2 (2,3)	0
Indigene Bevölkerung Hawaiis/der pazifischen Inseln	0	0
Asiatisch	7 (8,1)	8 (8,5)
Indigene Bevölkerung Amerikas/Alaskas	0	0
Nicht zulässig	6 (7,0)	10 (10,6)
Andere	2 (2,3)	0
<i>Region<sup>1)</sup>, n (%)</i>		
Westeuropa	53 (61,1)	51 (54,3)
Osteuropa	25 (29,1)	36 (38,3)
Asien	8 (9,3)	7 (7,4)
<i>Ethnie, n (%)</i>		
Hispanoamerikanisch/lateinamerikanisch	1 (1,2)	2 (2,1)
Nicht-hispanoamerikanisch/lateinamerikanisch	78 (90,7)	80 (85,1)
Nicht zulässig	7 (8,1)	12 (12,8)
<i>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i>		
n (%)	85 (98,8)	92 (97,9)
Mittelwert (SD)	24,9 (4,07)	24,5 (3,19)
Median (min, max)	24,4 (18; 37)	24,1 (18; 35)
<b>Krankheitsmerkmale</b>		
<i>MF-Krankheitstyp, n (%)</i>		
Post-ET-MF	16 (18,6)	28 (29,8)
Post-PV-MF	11 (12,8)	12 (12,8)
PMF	59 (68,6)	54 (57,4)

<b>Studie SIMPLIFY-1 Charakterisierung der Studienpopulation</b>	<b>MMB N = 86</b>	<b>RUX N = 94</b>
<i>Zeit seit der MF-Diagnose (Jahre)</i>		
Mittelwert (SD)	3,2 (3,86)	3,1 (4,41)
Median (min; max)	1,7 (0,1; 22,9)	1,6 (0,1; 22,0)
<i>Milzvolumen (cm<sup>3</sup>)</i>		
Mittelwert (SD)	1.981 (776)	2.285 (1.287)
Median (min; max)	1.788 (352; 4.027)	1.959 (686; 9.022)
<i>Tastbare Milzgröße (cm)</i>		
Mittelwert (SD)	12,1 (5,65)	12,5 (5,54)
Median (min; max)	12,0 (5; 30)	11,5 (5; 28)
<i>Tastbare Milzgröße, n (%)</i>		
< 10 cm	33 (38,4)	32 (34,0)
≥ 10 cm	53 (61,6)	62 (66,0)
<i>Total Symptom Score (TSS)</i>		
n (%)	85 (98,8)	93 (98,9)
Mittelwert (SD)	19,0 (13,72)	18,1 (11,90)
Median (min; max)	17,6 (0; 50)	16,3 (0; 45)
<i>Bewertung der Knochenmarkfibrose<sup>2</sup>, n (%)</i>		
0	0	1 (1,1)
1	5 (5,8)	5 (5,3)
2	21 (24,4)	23 (24,5)
3	58 (67,4)	64 (68,1)
Fehlend	2 (2,3)	1 (1,1)
<i>International Prognostic Scoring System (IPSS), n (%)</i>		
Low Risk: 0 Punkte	0	0
Intermediate-1 Risk: 1 oder 2 Punkte	2 (2,3)	4 (4,3)
Intermediate-2 Risk: 3 oder 4 Punkte	26 (30,2)	20 (21,3)
High: ≥ 4 Punkte	58 (67,4)	70 (74,5)
<i>ECOG-PS, n (%)</i>		
0	30 (34,9)	24 (25,5)
1	48 (55,8)	56 (59,6)
2	8 (9,3)	14 (14,9)
<i>Zytogenetische Bewertung, n (%)</i>		
Zytogenetische Bewertung durchgeführt	59 (68,6)	61 (64,9)
Normal	32 (37,2)	35 (37,2)
Abnormal: +8, -7/7q-, i(17q), -5/5q-, 12p-, inv(3), 11q23 Rearrangement	2 (3,5)	2 (4,3)
Abnormal: 3 oder mehr Abnormalitäten (komplexer Karyotyp)	6 (7,0)	2 (5,3)
Abnormal, andere	18 (20,9)	17 (18,1)
Zytogenetische Bewertung nicht erhoben	27 (31,4)	33 (35,1)
<i>JAK2V617F-Mutation (zuvor erhoben), n (%)</i>		
Getestet	75 (87,2)	85 (90,4)
Positiv	39 (45,3)	56 (59,6)
Negativ	36 (41,9)	29 (30,9)
Unbekannt	0	0
Nicht getestet	11 (12,8)	9 (9,6)

<b>Studie SIMPLIFY-1 Charakterisierung der Studienpopulation</b>	<b>MMB N = 86</b>	<b>RUX N = 94</b>
<b>Hämatologische und transfusionsbezogene Charakteristika</b>		
<i>Hämoglobin (g/dl)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	8,6 (0,95) 8,6 (6; 10)	8,7 (1,00) 9,0 (6; 10)
<i>Hämoglobin-Spiegel, n (%)</i> < 8 g/dl ≥ 8 g/dl < 10 g/dl	28 (32,6) 58 (67,4) 86 (100)	21 (22,3) 73 (77,7) 94 (100)
<i>Transfusionsabhängigkeit<sup>3)</sup>, n (%)</i> Ja Nein	49 (57,0) 37 (43,0)	43 (45,7) 51 (54,3)
<i>Transfusionsunabhängigkeit<sup>4)</sup>, n (%)</i> Ja Nein	25 (29,1) 61 (70,9)	41 (43,6) 53 (56,4)
<i>Transfusionsfreiheit zu Baseline<sup>5)</sup>, n (%)</i> Ja Nein	30 (34,9) 56 (65,1)	50 (53,2) 44 (46,8)
<i>Transfundierte RBC-Einheiten innerhalb der 8 Wochen vor Randomisierung</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	2,5 (3,31) 2,0 (0; 17)	2,2 (3,30) 0,0 (0; 13)
<i>Thrombozytenzahl (10<sup>3</sup>/mcl)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	229 (156) 187 (62; 884)	292 (323) 205 (54; 2865)
<i>Höhe der Thrombozytenzahl, n (%)</i> < 100 × 10 <sup>9</sup> /l ≥ 100 × 10 <sup>9</sup> /l und ≤ 200 × 10 <sup>9</sup> /l > 200 × 10 <sup>9</sup> /l	13 (15,1) 36 (41,9) 37 (43,0)	13 (13,8) 34 (36,2) 47 (50,0)
<i>Leukozyten (10<sup>3</sup>/mcl)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	10,7 (11,05) 8,2 (2; 83)	12,7 (13,67) 7,1 (2; 73)
<i>Absolute Neutrophilenzahl (10<sup>3</sup>/mcl)</i> n (%) Mittelwert (SD) Median (min; max)	85 (98,8) 7,8 (9,18) 5,1 (1; 69)	89 (94,7) 9,7 (11,10) 5,1 (1; 67)

<sup>1)</sup> Aus den Angaben in Kapitel 2.2.1 (Anzahl Studienzentren) zeigt sich für die mITT, dass einige Länder gar nicht vertreten sind (u. a. USA und Kanada).

<sup>2)</sup> Kriterien zur Bewertung der Knochenmarkfibrose konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

<sup>3)</sup> Transfusionsabhängigkeit (Transfusion Dependence, TD) wird definiert als: mindestens 4 Einheiten an RBC-Transfusionen oder Hämoglobinlevel < 8 g/dl in den vorangegangenen 8 Wochen.

<sup>4)</sup> Transfusionsunabhängigkeit (Transfusion Independence, TI) wird definiert als: keine RBC-Transfusionen und Hämoglobinlevel nicht < 8 g/dl in den vorangegangenen 12 Wochen.

<sup>5)</sup> Baseline: letzte Bewertung vor oder am Tag der Randomisierung. Es ist aus den Studienunterlagen nicht ersichtlich, wie Transfusionsfreiheit definiert war.

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; mITT: modified Intention-to-Treat; MMB: Momelotinib; PMF: Primäre Myelofibrose; Post-ET-MF: Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose; Post-PV-MF: Post-Polycythaemia-Vera-Myelofibrose; RBC: Erythrozyten; RUX: Ruxolitinib; SD: Standardabweichung

### Exposition mit der Studienmedikation

Angaben zur Studienmedikation werden ausschließlich für die ITT-Population in den Studienunterlagen berichtet (N = 432). Anhand dieser Angaben kann keine Einschätzung für die mITT-Population für die Nutzenbewertung gezogen werden.

### Protokollverletzungen

Das Auftreten wichtiger Protokollabweichungen ist in den Studienunterlagen ausschließlich für die ITT-Population in den Studienunterlagen berichtet (N = 432; MMB-Arm: 44 (20,5 %), RUX-Arm: 32 (14,7 %)). Die häufigsten Protokollabweichungen während der 24-wöchigen verblindeten Behandlungsphase umfassen Einwilligungsprozess (die meisten davon aufgrund einer verzögerten erneuten Einwilligung; 9,8 % in der MMB-Gruppe und 5,5 % in der RUX-Gruppe) und fehlende Daten in Bezug auf wichtige Endpunkte (5,6 % in der MMB-Gruppe und 5,1 % in der RUX-Gruppe). Insgesamt ergeben sich auf dieser Grundlage keine für die Nutzenbewertung relevanten verzerrenden Aspekte.

### Begleitmedikation

Begleitmedikationen und Vortherapien sind in den Studienunterlagen ausschließlich für die ITT-Population in den Studienunterlagen berichtet (N = 432). Personen mit vorheriger Anwendung eines JAK-Inhibitors wurden von der SIMPLIFY-1-Studie ausgeschlossen. Von den Personen, die in die 24-wöchige verblindete Behandlungsphase aufgenommen wurden, erhielten 33 % der Personen im MMB-Arm und 32,7 % der Personen im RUX-Arm eine vorherige MF-Therapie. Fast alle Personen erhielten eine Begleitmedikation (98,6 % der Personen im MMB-Arm und 95,4 % der Personen im RUX-Arm). Anhand dieser Angaben kann keine Einschätzung für die mITT-Population bezüglich potentieller Verzerrungen aufgrund von Begleitmedikationen für die Nutzenbewertung gezogen werden.

### Folgetherapien

Angaben zu möglichen Folgetherapien konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

### 3.1.2 Studie SIMPLIFY-2

Verfügbare allgemeine Angaben zur Studie sind Tabelle 20 zu entnehmen. Für die nutzenbewertungsrelevante mITT-Population liegen keine Angaben zur medianen Behandlungs- und Beobachtungsdauer sowie zu Dosisanpassungen und -unterbrechungen vor.

*Tabelle 20: Allgemeine Angaben während der 24-wöchigen offenen Behandlungsphase; Studie SIMPLIFY-2 (Datenschnitt: 25.06.2019)*

Studie SIMPLIFY-2 Allgemeine Angaben	MMB	BAT
ITT <sup>1)</sup> , n (%)	104 (100)	52 (100)
mITT <sup>2)</sup> , n (%)	66 (63,5)	39 (75,0)
SAS <sup>3)</sup> , n (%)	104 (100)	52 (100)
mSAS <sup>2)</sup> , n (%)	66 (63,5)	39 (75,0)
Behandlungsstatus zu Woche 24 <sup>4)</sup> , n (%)		
24-wöchige Behandlung abgeschlossen	46 (69,7)	-
24-wöchige Behandlung vorzeitig abgebrochen	20 (30,3)	-

Studie SIMPLIFY-2 Allgemeine Angaben	MMB	BAT
Gründe für den vorzeitigen Abbruch der Studienmedikation <sup>4)</sup> , n (%)		
UE	8 (12,1)	-
Tod	1 (1,5)	-
Entscheidung von Patientin/Patient	6 (9,1)	-
Fortschreiten der Erkrankung	3 (4,5)	-
Unzureichende Wirksamkeit	2 (3,0)	-
Studienstatus zu Woche 24 <sup>4)</sup> , n (%)		
24-wöchige RCT-Phase abgeschlossen	49 (74,2)	31 (79,5)
24-wöchige RCT-Phase vorzeitig abgebrochen	17 (25,8)	8 (20,5)
Gründe für den vorzeitigen Abbruch der RCT-Phase <sup>4)</sup> , n (%)		
UE	5 (7,6)	0
Tod	2 (3,0)	4 (10,3)
Ermessensspielraum des Prüfpersonals	0	1 (2,6)
Entscheidung von Patientin/Patient	7 (10,6)	2 (5,1)
Fortschreiten der Erkrankung	3 (4,5)	1 (2,6)
Mediane Behandlungsdauer (Tage) (min; max)	k. A.	k. A.
Mediane Beobachtungsdauer (Tage) (min; max)	k. A.	k. A.
Dosisanpassungen, n (%)	k. A.	k. A.
Dosisunterbrechungen, n (%)	k. A.	k. A.

<sup>1)</sup> Alle Personen, die randomisiert wurden.

<sup>2)</sup> Die mITT- und mSAS-Population umfasst alle Personen mit einem Hb-Wert < 10 g/dl zu Baseline.

<sup>3)</sup> Alle Personen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis erhalten haben.

<sup>4)</sup> Angaben beziehen sich auf die mITT.

Abkürzungen: BAT: beste verfügbare Therapie; Hb: Hämoglobin; k. A.: keine Angabe; (m)ITT: (modified) Intention-to-Treat; MMB: Momelotinib; (m)SAS: (modified) Safety Analysis Set, UE: Unerwünschtes Ereignis

Die Charakterisierung der Studienpopulation ist Tabelle 21 zu entnehmen.

*Tabelle 21: Charakterisierung der Studienpopulation während der 24-wöchigen offenen Behandlungsphase; Studie SIMPLIFY-2 (Datenschnitt: 25.06.2019)*

Studie SIMPLIFY-2 Charakterisierung der Studienpopulation	MMB N = 66	BAT N = 39
<i>Alter (Jahre)</i>		
Mittelwert (SD)	67,7 (7,21)	70,4 (7,11)
Median (min; max)	67,0 (51; 92)	70,0 (52; 82)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i>		
< 65 Jahre	24 (36,4)	9 (23,1)
≥ 65 Jahre	42 (63,6)	30 (76,9)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
Männlich	52 (78,8)	18 (46,2)
Weiblich	14 (21,2)	21 (53,8)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>		
Weiß	54 (81,8)	34 (87,2)
Schwarz oder afroamerikanisch	5 (7,6)	0
Indigene Bevölkerung Hawaiis/der pazifischen Inseln	0	0
Asiatisch	0	0
Indigene Bevölkerung Amerikas/Alaskas	0	0
Nicht zulässig	7 (10,6)	5 (12,8)

<b>Studie SIMPLIFY-2 Charakterisierung der Studienpopulation</b>	<b>MMB N = 66</b>	<b>BAT N = 39</b>
<i>Region, n (%)</i>		
Nordamerika	29 (43,9)	7 (17,9)
Europa	37 (56,1)	32 (82,1)
<i>Ethnie, n (%)</i>		
Hispanoamerikanisch/lateinamerikanisch	3 (4,5)	4 (10,3)
Nicht-hispanoamerikanisch/lateinamerikanisch	53 (80,3)	30 (76,9)
Nicht erhoben	10 (15,2)	5 (12,8)
<i>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i>		
n (%)	55 (83,3)	34 (87,2)
Mittelwert (SD)	26,4 (4,72)	26,1 (4,08)
Median (min; max)	25,4 (19; 43)	25,6 (17; 33)
<b>Krankheitsmerkmale</b>		
<i>MF-Krankheitstyp, n (%)</i>		
Post-ET-MF	13 (19,7)	8 (20,5)
Post-PV-MF	8 (12,1)	8 (20,5)
PMF	45 (68,2)	23 (59,0)
<i>Zeit seit der MF-Diagnose (Jahre)</i>		
Mittelwert (SD)	6,0 (6,59)	5,1 (4,75)
Median (min; max)	3,2 (0,3; 33,5)	3,9 (0,2; 24,9)
<i>Milzvolumen (cm<sup>3</sup>)</i>		
Mittelwert (SD)	2.625,5 (1.467,27)	2.299,6 (1.157,20)
Median (min; max)	2.576,8 (392; 6.740)	2.049,3 (458; 5.299)
<i>Tastbare Milzgröße (cm)</i>		
Mittelwert (SD)	13,5 (6,29)	12,5 (6,12)
Median (min; max)	12,5 (5; 27)	12,0 (5; 30)
<i>Tastbare Milzgröße, n (%)</i>		
< 10 cm	22 (33,3)	15 (38,5)
≥ 10 cm	44 (66,7)	24 (61,5)
<i>Total Symptom Score (TSS)<sup>1)2)</sup></i>		
Mittelwert (SD)	16,7 (11,23)	20,7 (15,72)
Median (min; max)	14,1 (0; 53)	16,7 (0; 56)
<i>Bewertung der Knochenmarkfibrose<sup>3)</sup>, n (%)</i>		
0	0	1 (2,6)
1	6 (9,1)	1 (2,6)
2	12 (18,2)	9 (23,1)
3	45 (68,2)	24 (61,5)
Fehlend	3 (4,5)	4 (10,3)
<i>Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS), n (%)</i>		
Low Risk: 0 Punkte	0	0
Intermediate-1 Risk: 1 oder 2 Punkte	5 (7,6)	7 (17,9)
Intermediate-2 Risk: 3 oder 4 Punkte	44 (66,7)	24 (61,5)
High: ≥ 4 Punkte	17 (25,8)	8 (20,5)
<i>ECOG-PS, n (%)</i>		
0	19 (28,8)	15 (38,5)
1	44 (66,7)	18 (46,2)
2	3 (4,5)	6 (15,4)

<b>Studie SIMPLIFY-2 Charakterisierung der Studienpopulation</b>	<b>MMB N = 66</b>	<b>BAT N = 39</b>
<i>Zytogenetische Bewertung, n (%)</i>		
Zytogenetische Bewertung durchgeführt	49 (74,2)	26 (66,7)
Normal	27 (40,9)	11 (28,2)
Abnormal: +8, -7/7q-, i(17q), -5/5q-, 12p-, inv(3), 11q23 Rearrangement	5 (7,6)	3 (7,7)
Abnormal: 3 oder mehr Abnormalitäten (komplexer Karyotyp)	8 (12,1)	4 (10,3)
Abnormal, andere	9 (13,6)	8 (20,5)
Zytogenetische Bewertung nicht erhoben	17 (25,8)	13 (33,3)
<i>JAK2V617F-Mutation (zuvor erhoben), n (%)</i>		
Getestet	65 (98,5)	36 (92,3)
Positiv	43 (65,2)	27 (69,2)
Negativ	22 (33,3)	9 (23,1)
Unbekannt	0	0
Nicht getestet	1 (1,5)	3 (7,7)
<b>RUX-Vorbehandlung</b>		
<i>Dauer der erhaltenen RUX-Therapie vor der Randomisierung (Wochen)</i>		
n (%)	60 (90,1)	32 (82,1)
Mittelwert (SD)	62,75 (63,332)	62,50 (56,200)
Median (min; max)	43,64 (5,86; 257,57)	42,86 (3,71; 171,71)
<i>Dauer der erhaltenen Ruxolitinib-Therapie vor der Randomisierung, n (%)</i>		
Fehlend	6 (9,1)	7 (17,9)
< 12 Wochen	13 (19,7)	8 (20,5)
≥ 12 Wochen	47 (71,2)	24 (61,5)
<b>Hämatologische und transfusionsbezogene Charakteristika</b>		
<i>Hämoglobin (g/dl)</i>		
Mittelwert (SD)	8,2 (0,89)	8,8 (0,75)
Median (min; max)	8,1 (6; 10)	8,7 (7; 10)
<i>Hämoglobin-Spiegel, n (%)</i>		
< 8 g/dl	27 (40,9)	6 (15,4)
≥ 8 g/dl	39 (59,1)	33 (84,6)
< 10 g/dl	66 (100)	39 (100)
<i>Transfusionsabhängigkeit<sup>1/4)</sup>, n (%)</i>		
Ja	52 (78,8)	25 (64,1)
Nein	14 (21,2)	14 (35,9)
<i>Transfusionsunabhängigkeit<sup>5)</sup>, n (%)</i>		
Ja	5 (7,6)	9 (23,1)
Nein	61 (92,4)	30 (76,9)
<i>Transfusionsfreiheit zu Baseline<sup>6)</sup>, n (%)</i>		
Ja	13 (19,7)	9 (23,1)
Nein	53 (80,3)	30 (76,9)
<i>Transfundierte RBC-Einheiten innerhalb der 8 Wochen vor Randomisierung</i>		
Mittelwert (SD)	4,4 (3,64)	3,8 (3,63)
Median (min; max)	4,0 (0; 12)	3,0 (0; 15)

<b>Studie SIMPLIFY-2 Charakterisierung der Studienpopulation</b>	<b>MMB N = 66</b>	<b>BAT N = 39</b>
<i>Einschlusskriterien bezüglich RUX-Vorbehandlung, n (%)</i>		
RBC-Transfusion während der RUX-Behandlung	44 (66,7)	33 (84,6)
RUX-Dosisanpassung auf < 20 mg BID aufgrund von:	35 (53,0)	13 (33,3)
<i>Thrombozytopenie CTCAE-Grad ≥ 3</i>	10 (15,2)	4 (10,3)
<i>Anämie CTCAE-Grad ≥ 3</i>	27 (40,9)	8 (20,5)
<i>Hämatom [Blutung] CTCAE-Grad ≥ 3</i>	3 (4,5)	2 (5,1)
<i>Thrombozytenzahl (10<sup>3</sup>/mcl)</i>		
n (%)	64 (97,0)	39 (100)
Mittelwert (SD)	186,4 (161,60)	123,5 (95,39)
Median (min; max)	125,5 (32; 777)	91,0 (28; 509)
<i>Höhe der Thrombozytenzahl, n (%)</i>		
< 100 × 10 <sup>3</sup> /mcl	25 (37,9)	20 (51,3)
≥ 100 × 10 <sup>3</sup> /mcl und ≤ 200 × 10 <sup>3</sup> /mcl	21 (31,8)	13 (33,3)
> 200 × 10 <sup>3</sup> /mcl	18 (27,3)	6 (15,4)
<i>Leukozyten (10<sup>3</sup>/mcl)</i>		
Mittelwert (SD)	12,0 (15,78)	10,6 (13,40)
Median (min; max)	6,8 (2; 90)	5,5 (1; 64)
<i>Absolute Neutrophilenzahl (10<sup>3</sup>/mcl)</i>		
Mittelwert (SD)	8,8 (13,12)	7,3 (9,40)
Median (min; max)	4,2 (1; 75)	3,7 (1; 40)

- <sup>1)</sup> Stratifizierungsfaktor zur Randomisierung
- <sup>2)</sup> TSS-Baseline-Wert (< 18 oder ≥ 18) wurde als zweiter Stratifizierungsfaktor festgelegt, allerdings fehlen Angaben in der vorliegenden Operationalisierung für die Studienpopulation.
- <sup>3)</sup> Kriterien zur Bewertung der Knochenmarkfibrose konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.
- <sup>4)</sup> Transfusionsabhängigkeit (Transfusion Dependence, TD) wird definiert als: mindestens 4 Einheiten an RBC-Transfusionen oder Hämoglobinlevel <8 g/dl in den vorangegangenen 8 Wochen.
- <sup>5)</sup> Transfusionsunabhängigkeit (Transfusion Independence, TI) wird definiert als: keine RBC-Transfusionen und Hämoglobinlevel nicht <8 g/dl in den vorangegangenen 12 Wochen.
- <sup>6)</sup> Baseline: letzte Bewertung vor oder am Tag der Randomisierung. Es ist aus den Studienunterlagen nicht ersichtlich, wie Transfusionsfreiheit definiert war.

Abkürzungen: BAT: beste verfügbare Therapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; MMB: Momelotinib; PMF: Primäre Myelofibrose; Post-ET-MF: Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose; Post-PV-MF: Post-Polycythaemia-Vera-Myelofibrose; RBC: Erythrozyten; RUX: Ruxolitinib; TSS: Gesamtsymptomscore; SD: Standardabweichung

### Exposition mit der Studienmedikation

Angaben zur Studienmedikation werden ausschließlich für die ITT-Population in den Studienunterlagen berichtet (N = 156). Anhand dieser Angaben kann keine Einschätzung für die mITT-Population für die Nutzenbewertung gezogen werden.

### Protokollverletzungen

Das Auftreten wichtiger Protokollabweichungen ist in den Studienunterlagen ausschließlich für die ITT-Population in den Studienunterlagen berichtet (N = 156; MMB-Arm: 9 (8,7 %), BAT-Arm: 7 (13,5 %)). Die häufigste Protokollabweichung während der 24-wöchigen offenen Behandlungsphase umfasst die Verletzung der Einschlusskriterien (4,8 % in der MMB-Gruppe und 7,7 % in der BAT-Gruppe). Anhand der in der Studie dokumentierten Protokollverletzungen für die ITT-Population ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens für die mITT-Population.

### Begleitmedikation

Begleitmedikationen sind in den Studienunterlagen ausschließlich für die ITT-Population in den Studienunterlagen berichtet (N = 156). Fast alle Personen erhielten während der 24-wöchigen offenen Behandlungsphase eine Begleitmedikation (99,0 % im MMB-Arm und 98,1 % im BAT-Arm). Am häufigsten wurden Wirkstoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, eingesetzt (28,8 % im MMB-Arm und 21,2 % im BAT-Arm).

Für die mITT liegen ausschließlich Daten für die im Rahmen der BAT verwendeten Arzneimittel vor. Danach erhielten 35 von 39 Personen (89,7 %) RUX, gefolgt von Hydroxyurea (15,4 %) und Prednisolon (10,3 %). Die Mehrheit der Personen im BAT-Arm hatte einen JAK-Inhibitor erhalten, was gemäß Charakterisierung der Kontrolle (siehe Tabelle 5) erlaubt war, allerdings ausschließlich im Kontroll- und nicht im Interventionsarm. Weitere Angaben zur Begleitmedikation für die mITT-Population liegen nicht vor. Anhand dieser Angaben kann keine Einschätzung für die mITT-Population bezüglich potentieller Verzerrung hinsichtlich der verabreichten Begleitmedikationen für die Nutzenbewertung gezogen werden.

### Folgetherapien

Angaben zu möglichen Folgetherapien konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

### 3.1.3 Studie MOMENTUM

Verfügbare allgemeine Angaben zur Studie sind Tabelle 22 zu entnehmen.

*Tabelle 22: Allgemeine Angaben während der 24-wöchigen verblindeten Behandlungsphase; Studie MOMENTUM (Datenschnitt: 03.12.2021)*

Studie MOMENTUM Allgemein Angaben	MMB	DAN
ITT <sup>1)</sup> , n (%)	130 (100)	65 (100)
SAS <sup>1)</sup> , n (%)	130 (100)	65 (100)
Behandlungsstatus zu Woche 24, n (%)		
24-wöchige Behandlung abgeschlossen	94 (72,3)	38 (58,5)
24-wöchige Behandlung vorzeitig abgebrochen	36 (27,7)	27 (41,5)
Gründe für den vorzeitigen Behandlungsabbruch, n (%)		
UE	16 (12,3)	11 (16,9)
Tod	4 (3,1)	3 (4,6)
Unzureichende Wirksamkeit	6 (4,6)	3 (4,6)
Ermessen des Prüfpersonals	0	1 (1,5)
Lost to Follow-Up	1 (0,8)	0
Entscheidung von Patientin/Patient	6 (4,6)	5 (7,7)
Leukämische Transformation	2 (1,5)	2 (3,1)
Fortschreiten der Erkrankung	1 (0,8)	2 (3,1)
Bestätigte Milzprogression	1 (0,8)	5 (7,7)
Studienstatus zu Woche 24, n (%)		
24-wöchige RCT-Phase abgeschlossen	96 (73,8)	38 (58,5)
24-wöchige RCT-Phase vorzeitig abgebrochen	34 (26,2)	27 (41,5)
Mediane Behandlungsdauer (Wochen) (min; max)	24,0 (0,3; 26,7)	23,7 (0,7; 26,9)
Mediane Beobachtungsdauer (Wochen) (min; max)	k. A.	k. A.
Dosisanpassungen <sup>2)3)</sup> , n (%)	34 (26,2)	9 (13,8)

Studie <b>MOMENTUM</b> Allgemein Angaben	MMB	DAN
Dosisunterbrechungen <sup>2)</sup> , n (%)	34 (26,2) <sup>4)</sup>	24 (36,9) <sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> Definition ITT- und SAS-Population (siehe Kapitel 2.4.2).

<sup>2)</sup> Personen können mehrmals in die Zählung eingehen.

<sup>3)</sup> MMB-Arm: Dosisreduzierung: N = 30 (23,1 %); Dosiserhöhung: N = 4 (3,1 %). DAN-Arm: Dosisreduzierung: N = 7 (10,8 %); Dosiserhöhung: N = 2 (3,1 %).

<sup>4)</sup> Die Mehrzahl der Personen im MMB-Arm hatte 1 Dosisunterbrechung (N = 27 (20,8 %)), gefolgt von 2 Dosisunterbrechungen (N = 6 (4,6 %)). 1 Person hatte mehr als 3 oder mehr Dosisunterbrechungen (N = 1 (0,8 %)).

<sup>5)</sup> Die Mehrzahl der Personen im DAN-Arm hatte 1 Dosisunterbrechung (N = 18 (27,7 %)), gefolgt von 2 Dosisunterbrechungen (N = 4 (6,2 %)). 1 Person hatte mehr als 3 oder mehr Dosisunterbrechungen (N = 2 (3,1 %)).

Abkürzungen: DAN: Danazol; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; MMB: Momelotinib; SAS: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

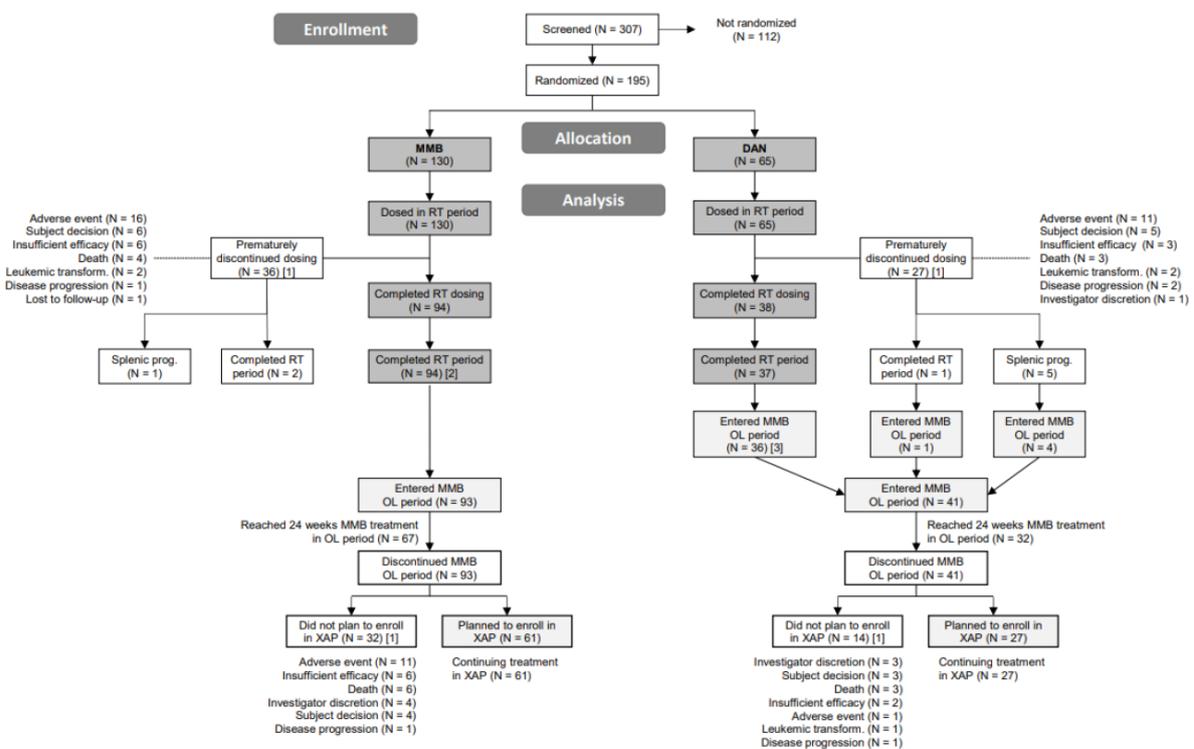


Abbildung 4: Patientenfluss der Studie MOMENTUM

Tabelle 23: Charakterisierung der Studienpopulation während der 24-wöchigen verblindeten Behandlungsphase; Studie MOMENTUM (Datenschnitt: 03.12.2021)

Studie <b>MOMENTUM</b> Charakterisierung der Studienpopulation	MMB N = 130	DAN N = 65
<b>Alter (Jahre)</b>		
Mittelwert (SD)	69,85 (8,24)	71,46 (6,99)
Median (min; max)	71 (38,0; 86,0)	72 (54,0; 86,0)
<b>Altersgruppe, n (%)</b>		
< 65	29 (22,3)	11 (16,9)
≥ 65	101 (77,7)	54 (83,1)

<b>Studie MOMENTUM Charakterisierung der Studienpopulation</b>	<b>MMB N = 130</b>	<b>DAN N = 65</b>
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
Männlich	79 (60,8)	44 (67,7)
Weiblich	51 (39,2)	21 (32,3)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>		
Weiß	107 (82,3)	50 (76,9)
Asiatisch	12 (9,2)	6 (9,2)
Afroamerikanisch	2 (1,5)	2 (3,1)
Andere	7 (5,4)	5 (7,7)
Fehlend	2 (1,5)	2 (3,1)
<i>Region, n (%)</i>		
EMEA	98 (75,4)	44 (67,7)
Nordamerika	17 (13,1)	12 (18,5)
Asien	11 (8,5)	6 (9,2)
Australasien	4 (3,1)	3 (4,6)
<b>Vorbehandlung</b>		
<i>Vorangegangene JAKi-Therapie, n (%)</i>		
Ruxolitinib	130 (100)	65 (100)
Fedratinib	7 (5,4)	2 (3,1)
<i>Dauer der erhaltenen JAKi-Therapie vor der Randomisierung (Wochen)</i>		
n (%)	130 (100)	65 (100)
Mittelwert (SD)	138,52 (123,02)	124,83 (120,03)
Median (min; max)	98,71 (4,1; 477,0)	95,86 (4,0; 583,6)
<i>Dauer der erhaltenen RUX-Therapie vor der Randomisierung (Wochen)</i>		
n (%)	130 (100)	65 (100)
Mittelwert (SD)	135,96 (120,94)	123,69 (117,09)
Median (min; max)	96,14 (4,1; 477,0)	95,86 (4,0; 583,6)
<i>Dauer der erhaltenen Fedratinib-Therapie vor der Randomisierung (Wochen)</i>		
n (%)	7 (5,4)	2 (3,1)
Mittelwert (SD)	47,55 (40,16)	36,93 (4,14)
Median (min; max)	31,71 (13,1; 115,0)	36,93 (34,0; 39,9)
<b>Hämatologische und transfusionsbezogene Charakteristika</b>		
<i>Hämoglobin-Spiegel, n (%)</i>		
< 8 g/dl	62 (47,7)	32 (49,2)
≥ 8 g/dl	67 (51,5)	33 (50,8)
Mittelwert (SD)	8,06 (1,14)	7,86 (0,83)
Median (min; max)	8,0 (3,8; 10,7)	8,0 (5,7; 9,7)
<i>Transfusionsstatus, n (%)</i>		
Transfusionsunabhängigkeit	17 (13,1)	10 (15,4)
Transfusionsabhängigkeit	63 (48,5)	34 (52,3)
<i>Transfundierte RBC-Einheiten innerhalb der 8 Wochen vor Randomisierung (eCFR), n (%)<sup>2)</sup></i>		
0	28 (21,5)	13 (20,0)
1–4	58 (44,6)	27 (41,5)
5+	44 (33,1)	25 (38,5)

Studie <b>MOMENTUM</b> Charakterisierung der Studienpopulation	<b>MMB</b> N = 130	<b>DAN</b> N = 65
<b>Krankheitsmerkmale</b>		
<i>MF-Krankheitstyp, n (%)</i>		
Post-ET-MF	25 (19,2)	8 (12,3)
Post-PV-MF	27 (20,8)	11 (16,9)
PMF	78 (60,0)	46 (70,8)
<i>Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS), n (%)</i>		
Intermediate-1 Risk: 1–2 Punkte	7 (5,4)	3 (6,4)
Intermediate-2 Risk: 3–4 Punkte	72 (55,4)	40 (61,5)
High Risk: 5–6 Punkte	50 (38,5)	19 (29,2)
Fehlend	1 (0,8)	3 (4,6)
<i>ECOG-PS, n (%)</i>		
0	16 (12,3)	15 (23,1)
1	83 (63,8)	34 (52,3)
2	31 (23,8)	16 (24,6)
<i>JAK2-Mutationsstatus, n (%)</i>		
Positiv	97 (74,6)	51 (78,5)
Negativ	28 (21,5)	12 (18,5)
Unbekannt	3 (2,3)	0
<i>Milzvolumen (zentral ermittelt) (cm<sup>3</sup>), n</i>	129	63
Mittelwert (SD)	2.367 (1.302)	2.288 (1.155)
Median (min; max)	2.112 (610; 9.717)	2.059 (628; 6.016)
<i>Tastbare Milzlänge unterhalb des linken Rippenbogens (eCRF)<sup>1)</sup>, n (%)</i>		
< 12 cm	66 (50,8)	32 (49,2)
≥ 12 cm	55 (42,3)	28 (43,1)
Fehlend	9 (6,9)	5 (7,7)
<i>MFSAF-TSS (eCRF), n (%)<sup>1)</sup></i>		
< 22	53 (40,8)	26 (40,0)
≥ 22	77 (59,2)	39 (60,0)
Mittelwert (SD)	27,96 (13,84)	25,70 (12,79)
<i>Thrombozytenzahl (10<sup>9</sup>/l), n</i>	128	64
Mittelwert (SD)	151,7 (130,9)	130,69 (101,0)
Median (min; max)	97 (24; 733)	94 (26; 459)
<i>Höhe der Thrombozytenzahl, n (%)</i>		
< 50 × 10 <sup>9</sup> /l	18 (13,8)	13 (20,0)
≥ 50 × 10 <sup>9</sup> /l bis ≤ 150 × 10 <sup>9</sup> /l	63 (48,5)	30 (46,2)
> 150 × 10 <sup>9</sup> /l bis ≤ 300 × 10 <sup>9</sup> /l	33 (25,4)	15 (23,1)
> 300 × 10 <sup>9</sup> /l	14 (10,8)	6 (9,2)
<i>Neutrophile (x 10<sup>9</sup>/l), n</i>	128	65
Mittelwert (SD)	8,55 (11,26)	6,93 (8,25)
Median (min; max)	4,66 (0,9; 60,6)	3,61 (1,2; 40,4)

<sup>1)</sup> Stratifikationsfaktor der Studie MOMENTUM.

Abkürzungen: DAN: Danazol; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; eCRF: electronic case report form; EMEA: Europa, Naher Osten (Middle East), Afrika; JAKi: JAK-Inhibitor; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MMB: Momelotinib; PMF: Primäre Myelofibrose; Post-ET-MF: Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose; Post-PV-MF: Post-Polycythaemia-Vera-Myelofibrose; RBC: Erythrozyten; RUX: Ruxolitinib; SD: Standardabweichung; TSS: Gesamtsymptomscore

### Protokollverletzungen

Der Anteil an wichtigen Protokollverletzungen betraf in der ITT-Population 1 Person im MMB-Arm (0,8 %) und 4 Personen im DAN-Arm (6,2 %). In beiden Studienarmen wurden die Ausschlusskriterien bei jeweils 1 Person nicht eingehalten. Bei den verbliebenden 3 Personen im DAN-Arm umfassten die wichtigen Protokollverletzungen: Studienmedikation, Einverständniserklärung und andere Gründe (jeweils 1 Person). Anhand der in der Studie dokumentierten Protokollverletzungen für die ITT-Population ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

### Begleitmedikation

Fast alle Personen erhielten während der 24-wöchigen randomisierten Behandlungsphase eine Begleitmedikation (99,2 % der Personen im MMB-Arm und 98,5 % der Personen im DAN-Arm). Es zeigte sich ein Unterschied von mehr als 10 % zwischen den Behandlungsarmen für die Einnahme von Protonenpumpenhemmern (MMB: 55,4 %; DAN: 41,5 %), Sulfonamide (MMB: 37,7 %; DAN: 49,2 %), Thrombozytenaggregationshemmer ohne Heparin (MMB: 33,8 %; DAN: 23,1 %) und Anilide (MMB: 26,2 %; DAN: 41,5 %). Anhand dieser Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

### Folgetherapien

Angaben zu möglichen Folgetherapien konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

## 3.2 Mortalität

In allen 3 Studien (SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2 und MOMENTUM) zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben (Zeit bis zum Tod) kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied für die 24-wöchigen Behandlungsphasen (siehe Tabelle 24). Angaben zu Zensierungsgründen und deren Häufigkeit liegen nicht vor.

*Tabelle 24: Ergebnisse zum Gesamtüberleben in den Studien SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2 (mITT-Population) und MOMENTUM (ITT-Population) während der 24-wöchigen Behandlungsphasen, Datenschnitte: 01.07.2019 (SIMPLIFY-1), 25.06.2019 (SIMPLIFY-2) und 03.12.2021 (MOMENTUM)*

<b>Studie SIMPLIFY-1<sup>1)</sup></b>	<b>MMB</b>	<b>RUX</b>
<b>Gesamtüberleben</b>	<b>N = 86</b>	<b>N = 94</b>
Tod <sup>2)</sup> , n (%)	5 (5,8)	1 (1,1)
Zensierungen <sup>3)</sup> , n (%)	81 (94,2)	93 (98,9)
Mediane Beobachtungsdauer, Monate (min; max)	k. A.	k. A.
Mediane Überlebenszeit, Monate [95%-KI]	n. e. [5,68; n. e.]	n. a.
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	6,04 [0,69; 53,18]; 0,08	
<b>Studie SIMPLIFY-2<sup>1)</sup></b>	<b>MMB</b>	<b>BAT</b>
<b>Gesamtüberleben</b>	<b>N = 66</b>	<b>N = 39</b>
Tod <sup>2)</sup> , n (%)	4 (6,1)	5 (12,8)
Zensierungen <sup>3)</sup> , n (%)	62 (93,9)	34 (87,2)
Mediane Beobachtungsdauer, Monate (min; max)	k. A.	k. A.
Mediane Überlebenszeit, Monate [95%-KI]	n. a.	n. a.
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>5)</sup>	0,46 [0,12; 1,74]; 0,29	

Studie <b>MOMENTUM</b> <sup>6)</sup> <b>Gesamtüberleben</b>	<b>MMB</b> <b>N = 130</b>	<b>DAN</b> <b>N = 65</b>
Tod <sup>7)</sup> , n (%)	15 (11,5)	13 (20,0)
Zensierungen <sup>3)</sup> , n (%)	115 (88,5)	52 (80,0)
Mediane Beobachtungsdauer, Monate (min; max)	k. A.	k. A.
Mediane Überlebenszeit, Monate [95%-KI]	n. a.	n. a.
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>8)</sup>	0,51 [0,24; 1,08]; 0,07	

<sup>1)</sup> mITT-Population umfasst Personen der ITT-Population mit einem Baseline-Hb < 10 g/dl.

<sup>2)</sup> Als Todesfall in der 24-wöchigen RCT-Phase gilt der Tod bei oder nach der ersten Dosis bis zur letzten Dosis + 30 Tage oder der ersten OL-bzw. ET-Dosis -1 Tag.

<sup>3)</sup> Angaben zu den Zensierungsgründen liegen nicht vor (z. B. Anzahl an Personen Lost to Follow-up).

<sup>4)</sup> Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Kovariaten Behandlung, Transfusionsabhängigkeit zu Baseline (ja, nein) und Baseline-Thrombozytenzahl (< 100 × 10<sup>9</sup>/l, ≥ 100 × 10<sup>9</sup>/l und ≤ 200 × 10<sup>9</sup>/l, oder > 200 × 10<sup>9</sup>/l). p-Wert basierend auf zweiseitigem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Strata-Variablen Transfusionsabhängigkeit (ja oder nein) und Thrombozytenzahl (< 100 × 10<sup>9</sup>/l, ≥ 100 × 10<sup>9</sup>/l und ≤ 200 × 10<sup>9</sup>/l, oder > 200 × 10<sup>9</sup>/l).

<sup>5)</sup> Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Kovariaten Behandlung, Transfusionsabhängigkeit zu Baseline (ja, nein) und TSS zu Baseline (< 18, ≥ 18). p-Wert basierend auf zweiseitigem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Strata-Variablen Transfusionsabhängigkeit (ja oder nein) und TSS-Baseline-Wert (< 18 oder ≥ 18).

<sup>6)</sup> ITT-Population.

<sup>7)</sup> Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass Todesfälle bis zu Woche 24 und dann alle 3 Monate erfasst wurden.

<sup>8)</sup> Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Kovariaten Behandlung, MFSAF-TSS-Baselinewert (≥ 22 versus < 22), palpable Milzlänge unterhalb des linken Rippenbogens (≥ 12 cm versus < 12 cm) und der Anzahl der transfundierten Erythrozyten-Einheiten in den 8 Wochen vor Randomisierung (0, 1–4, und 5+). p-Wert basierend auf zweiseitigem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Strata-Variablen MFSAF-TSS-Baselinewert (≥ 22 vs. < 22), palpable Milzlänge unterhalb des linken Rippenbogens (≥ 12 cm vs. < 12 cm) und transfundierte Erythrozyten- oder Vollbluteinheiten in den 8 Wochen vor der Randomisierung (0, 1–4 und 5+) zu Baseline.

Abkürzungen: BAT: beste verfügbare Therapie; DAN: Danazol; Hb: Hämoglobin; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; (m)ITT: (modified) intention-to-Treat; MMB: Momelotinib; n. a.: nicht anwendbar; n. e.: nicht erreicht; OL: Open Label; RUX: Ruxolitinib; TSS: Gesamtsymptomscore

### 3.3 Morbidität

#### 3.3.1 Milzansprechen mittels MRT/CT (ergänzend dargestellt)

*Tabelle 25: Responderanalyse zum Milzansprechen ≥ 35 % gemäß MRT/CT in den Studien SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2 (mITT-Population) und MOMENTUM (ITT-Population) während der 24-wöchigen Behandlungsphasen, Datenschnitte: 01.07.2019 (SIMPLIFY-1), 25.06.2019 (SIMPLIFY-2) und 17.01.2023 (MOMENTUM)*

Studie <b>SIMPLIFY-1</b> <sup>1)</sup> <b>Milzansprechen ≥ 35 % gemäß MRT/CT zu Woche 24</b> <b>(ergänzend dargestellt)</b>	<b>MMB</b> <b>N = 86</b>	<b>RUX</b> <b>N = 94</b>
Personen mit Ereignis, n (%)	27 (31,4)	31 (33,0)
Personen ohne Ereignis <sup>2)</sup> , n (%)	59 (68,6)	63 (67,0)
Kein Wert zu Baseline verfügbar	0	0
Kein Wert zu Woche 24 verfügbar	16 (18,6)	8 (8,5)
Zunahme Milzvolumen zu Woche 24 um > 0 %	10 (11,6)	8 (8,5)
Abnahme Milzvolumen zu Woche 24 um < 35 %	43 (50,0)	55 (58,5)
Letzte Visite < 141 Tage	12 (14,0)	4 (4,3)
RR [95%-KI]; p-Wert <sup>3)</sup>	1,00 [0,65; 1,52]; 0,98	

<b>Studie SIMPLIFY-2<sup>1)</sup></b> <b>Milzansprechen <math>\geq 35</math> % gemäß MRT/CT zu Woche 24</b> <b>(ergänzend dargestellt)</b>	<b>MMB</b> <b>N = 66</b>	<b>BAT</b> <b>N = 39</b>
Personen mit Ereignis, n (%)	6 (9,1)	2 (5,1)
Personen ohne Ereignis <sup>2)</sup> , n (%)	60 (90,9)	37 (94,9)
Kein Wert zu Baseline verfügbar	0	0
Kein Wert zu Woche 24 verfügbar	22 (33,3)	9 (23,1)
Zunahme Milzvolumen zu Woche 24 um $> 0$ %	20 (30,3)	15 (38,5)
Abnahme Milzvolumen zu Woche 24 um $< 35$ %	38 (57,6)	28 (71,8)
Letzte Visite $< 141$ Tage	15 (22,7)	7 (17,9)
RR [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	0,60 [0,12; 2,93]; 0,53	
<b>Studie MOMENTUM<sup>5)</sup></b> <b>Milzansprechen <math>\geq 35</math> % gemäß MRT/CT zu Woche 24</b> <b>(ergänzend dargestellt)</b>	<b>MMB</b> <b>N = 130</b>	<b>DAN</b> <b>N = 65</b>
Personen mit Ereignis, n (%)	29 (22,3)	2 (3,1)
Personen ohne Ereignis <sup>2)</sup> , n (%)	101 (77,7)	63 (96,9)
Kein Wert zu Baseline verfügbar	0	0
Kein Wert zu Woche 24 verfügbar	38 (29,2)	28 (43,1)
MRT/CT $> 10$ Tage nach OL-Behandlung	2 (1,5)	0
Unterschiedliche Untersuchungsmethoden zu Baseline und Woche 24	2 (1,5)	0
Abnahme Milzvolumen zu Woche 24 um $< 35$ %	59 (45,4)	35 (53,8)
Erhalt nicht erlaubter Bergeleitmedikationen	5 (3,8)	1 (1,5)
RR [95%-KI]; p-Wert <sup>6)</sup>	0,15 [0,04; 0,58]; 0,01	

<sup>1)</sup> mITT-Population umfasst Personen der ITT-Population mit einem Baseline-Hb  $< 10$  g/dl.

<sup>2)</sup> Personen, die eine fehlende Baseline-Untersuchung oder eine fehlende Untersuchung nach 24 Wochen aufwiesen oder deren Untersuchungen mit verschiedenen bildgebenden Verfahren (Baseline vs. nach 24 Wochen) durchgeführt worden sind, wurden als Non-Responder betrachtet. Das Aufaddieren der Zahlen ergibt allerdings nicht 100 %, ob ggf. Personen mehrfach in die Zählung eingehen, konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

<sup>3)</sup> Adjustiertes inverses relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, Transfusionsabhängigkeit zu Baseline (ja, nein) und Baseline-Thrombozytenzahl ( $< 100 \times 10^9/l$ ,  $\geq 100 \times 10^9/l$  und  $\leq 200 \times 10^9/l$ , oder  $> 200 \times 10^9/l$ ).

<sup>4)</sup> Adjustiertes inverses relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein), TSS zu Baseline ( $< 18$ ,  $\geq 18$ ).

<sup>5)</sup> ITT-Population.

<sup>6)</sup> Adjustiertes inverses relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, Baseline-MFSAF-TSS ( $< 22$ ,  $\geq 22$ ), tastbare Milzlänge unterhalb des linken Rippenbogens zu Baseline ( $< 12$  cm,  $\geq 12$  cm) und Erythrozyteneinheiten zu Baseline, die in den 8 Wochen vor Randomisierung transfundiert wurden (0, 1–4, 5+).

Abkürzungen: BAT: beste verfügbare Therapie; DAN: Danazol; Hb: Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; (m)ITT: (modified) Intention-to-Treat; MMB: Momelotinib; MRT: Magnetresonanztomographie; OL: Open Label; RR: Relatives Risiko; RUX: Ruxolitinib; TD: Transfusionsabhängigkeit; TSS: Gesamtsymptomscore

### 3.3.2 Leukämische Transformation

In den Studien (SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2) zeigt sich für den Endpunkt leukämische Transformation (Zeit bis zur leukämischen Transformation) kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied für die 24-wöchigen Behandlungsphasen (siehe Tabelle 26).

**Tabelle 26: Ergebnisse zur leukämischen Transformation in den Studie SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 während der 24-wöchigen Behandlungsphasen (mITT-Population), Datenschnitte: 01.07.2019 (SIMPLIFY-1) und 25.06.2019 (SIMPLIFY-2)**

<b>Studie SIMPLIFY-1<sup>1)</sup></b> <b>Leukämische Transformation</b>	<b>MMB</b> <b>N = 86</b>	<b>RUX</b> <b>N = 94</b>
Anzahl an Personen mit Ereignis, n (%)	1 (1,2)	0
Zensierungen <sup>2)</sup> , n (%)	85 (98,8)	94 (100)
Mediane Beobachtungsdauer, Monate (min; max)	k. A.	k. A.
Mediane Überlebenszeit, Monate [95%-KI]	n. a.	n. a.
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>3)</sup>	n. a.	
<b>Studie SIMPLIFY-2<sup>1)</sup></b> <b>Leukämische Transformation</b>	<b>MMB</b> <b>N = 66</b>	<b>BAT</b> <b>N = 39</b>
Anzahl an Personen mit Ereignis, n (%)	2 (3)	1 (2,6)
Zensierungen <sup>2)</sup> , n (%)	64 (97)	38 (97,4)
Mediane Beobachtungsdauer, Monate (min; max)	k. A.	k. A.
Mediane Überlebenszeit, Monate [95%-KI]	n. a.	n. a.
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	1,51 [0,13; 17,97]; 0,67	

<sup>1)</sup> mITT-Population umfasst Personen der ITT-Population mit einem Baseline-Hb < 10 g/dl.

<sup>2)</sup> Angaben zu den Zensierungsgründen liegen nicht vor (z. B. Anzahl an Personen Lost to Follow-up).

<sup>3)</sup> Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Kovariaten Behandlung, Transfusionsabhängigkeit zu Baseline (ja, nein) und Baseline-Thrombozytenzahl (< 100 × 10<sup>9</sup>/l, ≥ 100 × 10<sup>9</sup>/l und ≤ 200 × 10<sup>9</sup>/l, oder > 200 × 10<sup>9</sup>/l). p-Wert basierend auf zweiseitigem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Strata-Variablen Transfusionsabhängigkeit (ja oder nein) und Thrombozytenzahl (< 100 × 10<sup>9</sup>/l, ≥ 100 × 10<sup>9</sup>/l und ≤ 200 × 10<sup>9</sup>/l, oder > 200 × 10<sup>9</sup>/l).

<sup>4)</sup> Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Kovariaten Behandlung, Transfusionsabhängigkeit zu Baseline (ja, nein) und TSS zu Baseline (< 18, ≥ 18). p-Wert basierend auf zweiseitigem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Strata-Variablen Transfusionsabhängigkeit (ja oder nein) und TSS-Baseline-Wert (< 18 oder ≥ 18).

Abkürzungen: BAT: beste verfügbare Therapie; Hb: Hämoglobin; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MMB: Momelotinib; (m)ITT: (modified) Intention-to-Treat; n. a.: nicht anwendbar; RUX: Ruxolitinib; TSS: Gesamtsymptomscore

### 3.3.3 Transfusionsfreiheit

Die Ergebnisse zum Anteil an Personen, die keine RBC-Transfusionen während der 24-wöchigen Behandlungsphase erhalten haben, sind für alle 3 Studien in Tabelle 27 dargestellt. Ein adjustierter Schätzer konnte mangels Konvergenz des statistischen Modells nach Angaben im Dossier für die Studie MOMENTUM nicht berechnet werden. Es wird daher das unadjustierte RR berechnet. In den Studien SIMPLIFY-1 und MOMENTUM zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von MMB. Der Effektschätzer in SIMPLIFY-2 liegt in einem ähnlichen Bereich, ist bedingt durch das breitere Konfidenzintervall jedoch nicht statistisch signifikant.

**Tabelle 27: Ergebnisse Transfusionsfreiheit in den Studien SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2 (mITT-Population) und MOMENTUM (ITT-Population) während der 24-wöchigen Behandlungsphasen, Datenschnitte: 01.07.2019 (SIMPLIFY-1), 25.06.2019 (SIMPLIFY-2) und 03.12.2021 (MOMENTUM)**

<b>Studie SIMPLIFY-1<sup>1)</sup></b> <b>Keine RBC-Transfusionen während der 24-wöchigen Behandlungsphase</b>	<b>MMB</b> <b>N = 86</b>	<b>RUX</b> <b>N = 94</b>
Personen mit Ereignis, n (%)	33 (38,4)	19 (20,2)
Personen ohne Ereignis, n (%) <i>RBC-Transfusion während der 24 Wochen erhalten</i>	47 (54,7)	74 (78,7)

<i>Abbruch vor Woche 24</i>	6 (7,0)	1 (1,1)
RR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>	0,47 [0,30; 0,75]; 0,001	
<b>Studie SIMPLIFY-2<sup>1)</sup></b> <b>Keine RBC-Transfusionen während der 24-wöchigen Behandlungsphase</b>	<b>MMB N = 66</b>	<b>BAT N = 39</b>
Personen mit Ereignis, n (%)	12 (18,2)	4 (10,3)
Personen ohne Ereignis, n (%) <i>RBC-Transfusion während der 24 Wochen erhalten</i> <i>Abbruch vor Woche 24</i>	52 (78,8) 2 (3,0)	33 (84,6) 2 (5,1)
RR [95%-KI]; p-Wert <sup>3)</sup>	0,47 [0,19; 1,21]; 0,12	
<b>Studie MOMENTUM<sup>4)</sup></b> <b>Keine RBC-Transfusionen während der 24-wöchigen Behandlungsphase</b>	<b>MMB N = 130</b>	<b>DAN N = 65</b>
Personen mit Ereignis, n (%)	46 (35,4)	11 (16,9)
Personen ohne Ereignis <sup>5)</sup> , n (%)	84 (64,6)	54 (83,1)
RR [95%-KI] <sup>6)</sup> ; p-Wert <sup>7)</sup>	0,48 [0,27; 0,86]; 0,02	

<sup>1)</sup> mITT-Population umfasst Personen der ITT-Population mit einem Baseline-Hb < 10 g/dl.

<sup>2)</sup> Adjustiertes inverses relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, Transfusionsabhängigkeit zu Baseline (ja, nein) und Baseline-Thrombozytenzahl (< 100 × 10<sup>9</sup>/l, ≥ 100 × 10<sup>9</sup>/l und ≤ 200 × 10<sup>9</sup>/l, oder > 200 × 10<sup>9</sup>/l).

<sup>3)</sup> Adjustiertes inverses relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein), TSS zu Baseline (< 18, ≥ 18).

<sup>4)</sup> ITT-Population.

<sup>5)</sup> Für die Studie liegen keine Informationen zu den Non-Respondern wie in den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 vor.

<sup>6)</sup> Unadjustiertes RR.

<sup>7)</sup> Z-Test.

Abkürzungen: BAT: beste verfügbare Therapie; DAN: Danazol; Hb: Hämoglobin; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MMB: Momelotinib; RBC: Erythrozyten; RR: Relatives Risiko; RUX: Ruxolitinib; SD: Standardabweichung; TD: Transfusionsabhängigkeit; TSS: Gesamtsymptomscore

### 3.3.4 Symptomatik

#### 3.3.4.1 MPN-SAF

Die Rücklaufquote des MPN-SAF zu Woche 24 beträgt in beiden Armen um die 70 %. Im MMB-Arm liegt sie leicht darunter (MMB: 68,6 %; RUX: 72,3 %). Unter Berücksichtigung der zu dem Zeitpunkt bereits verstorbenen Personen kann jedoch eine Rücklaufquote von ≥ 70 % bezogen auf alle Personen, die zu diesem Zeitpunkt noch am Leben waren, in beiden Armen angenommen werden. Die Responderanalyse als Verbesserung von ≥ 15 % ist für jedes Item in Tabelle 28 dargestellt. Ein adjustierter Schätzer konnte mangels Konvergenz des statistischen Modells nach Angaben im Dossier für einige Items nicht berechnet werden.

Ein adjustierter Schätzer konnte mangels Konvergenz des statistischen Modells nach Angaben im Dossier für das Item Fieber (> 37,8 Grad Celsius) nicht berechnet werden. Es wird daher das unadjustierte RR berechnet.

*Tabelle 28: Ergebnisse zur Responderanalyse für eine Verbesserung im Symptomansprechen mittels MPN-SAF von  $\geq 15\%$  während der 24-wöchigen verblindeten Behandlungsphase (mITT-Population), Datenschnitt: 01.07.2019 (SIMPLIFY-1)*

<b>Studie SIMPLIFY-1<sup>1)</sup> Verbesserung der Symptomatik mittels MPN-SAF<sup>2)</sup> zu Woche 24 um <math>\geq 15\%</math></b>	<b>MMB N = 86</b>	<b>RUX N = 94</b>
<b>Fehlende Werte<sup>3)</sup>, n (%)</b>	27 (31,4)	26 (27,7)
<b>Frühzeitiges Völlegefühl</b>		
Personen mit Ereignis, n (%)	17 (19,8)	30 (31,9)
RR [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert	1,67 [1,00; 2,78]; 0,05	
<b>Bauchschmerzen</b>		
Personen mit Ereignis, n (%)	16 (18,6)	22 (23,4)
RR [95%-KI] <sup>5)</sup> ; p-Wert <sup>6)</sup>	1,26 (0,71; 2,23); 0,43	
<b>Abdominale Beschwerden</b>		
Personen mit Ereignis, n (%)	21 (24,4)	23 (24,5)
RR [95%-KI] <sup>5)</sup> ; p-Wert <sup>6)</sup>	1,00 (0,60; 1,68); 0,99	
<b>Inaktivität</b>		
Personen mit Ereignis, n (%)	13 (15,1)	23 (24,5)
RR [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert	1,59 [0,86; 2,92]; 0,14	
<b>Probleme mit Kopfschmerzen</b>		
Personen mit Ereignis, n (%)	14 (16,3)	13 (13,8)
RR [95%-KI] <sup>5)</sup> ; p-Wert <sup>6)</sup>	0,85 [0,42; 1,70]; 0,65	
<b>Konzentrationsprobleme</b>		
Personen mit Ereignis, n (%)	14 (16,3)	22 (23,4)
RR [95%-KI] <sup>5)</sup> ; p-Wert <sup>6)</sup>	1,44 (0,79; 2,63); 0,24	
<b>Schwindelgefühl</b>		
Personen mit Ereignis, n (%)	19 (22,1)	16 (17,0)
RR [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert	0,82 [0,45; 1,47]; 0,50	
<b>Taubheitsgefühl in den Händen und Füßen</b>		
Personen mit Ereignis, n (%)	17 (19,8)	16 (17,0)
RR [95%-KI] <sup>5)</sup> ; p-Wert <sup>6)</sup>	0,86 (0,46; 1,60); 0,63	
<b>Schlaflosigkeit</b>		
Personen mit Ereignis, n (%)	24 (27,9)	29 (30,9)
RR [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert	1,14 [0,73; 1,79]; 0,57	
<b>Depression oder betäubte Stimmung</b>		
Personen mit Ereignis, n (%)	13 (15,1)	18 (19,1)
RR [95%-KI] <sup>5)</sup> ; p-Wert <sup>6)</sup>	1,27 (0,66; 2,43); 0,48	
<b>Sexuelle Dysfunktion</b>		
Personen mit Ereignis, n (%)	12 (14,0)	11 (11,7)
RR [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert	0,84 [0,39; 1,83]; 0,67	

<b>Studie SIMPLIFY-1<sup>1)</sup> Verbesserung der Symptomatik mittels MPN-SAF<sup>2)</sup> zu Woche 24 um ≥ 15 %</b>	<b>MMB N = 86</b>	<b>RUX N = 94</b>
<b>Husten</b>		
Personen mit Ereignis, n (%)	10 (11,6)	19 (20,2)
RR [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert	1,68 [0,85; 3,33]; 0,14	
<b>Nachtschweiß</b>		
Personen mit Ereignis, n (%)	27 (31,4)	33 (35,1)
RR [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert	1,09 [0,72; 1,64]; 0,68	
<b>Juckreiz</b>		
Personen mit Ereignis, n (%)	15 (17,4)	17 (18,1)
RR [95%-KI] <sup>5)</sup> ; p-Wert <sup>6)</sup>	1,04 (0,55; 1,95); 0,91	
<b>Knochenschmerzen (keine Gelenkschmerzen oder Arthritis)</b>		
Personen mit Ereignis, n (%)	21 (24,4)	18 (19,1)
RR [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert	0,85 [0,49; 1,46]; 0,56	
<b>Fieber (&gt; 37,8 Grad Celsius)</b>		
Personen mit Ereignis, n (%)	4 (4,7)	6 (6,4)
RR [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert <sup>5)</sup>	1,37 [0,40; 4,70]; 0,61	
<b>Ungewollter Gewichtsverlust in den letzten 6 Monaten</b>		
Personen mit Ereignis, n (%)	28 (32,6)	28 (29,8)
RR [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert	0,91 [0,59; 1,41]; 0,69	
<b>Gesamt-Lebensqualität</b>		
Personen mit Ereignis, n (%)	15 (17,4)	24 (25,5)
Personen ohne Ereignis, n (%)	71 (82,6)	70 (74,5)
RR [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert	1,49 [0,84; 2,62]; 0,17	

<sup>1)</sup> mITT-Population umfasst Personen der ITT-Population mit einem Baseline-Hb < 10 g/dl.

<sup>2)</sup> Der MPN-SAF wird auf einer 11-Punkte-Skala (0–10) für jedes Item bewertet. Höhere Werte in den jeweiligen Items weisen dabei auf eine größere Symptomschwere hin.

<sup>3)</sup> Anzahl fehlender Werte gilt für alle Items des MPN-SAF.

<sup>4)</sup> Adjustiertes inverses relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, Transfusionsabhängigkeit zu Baseline (ja, nein) und Baseline-Thrombozytenzahl (< 100 × 10<sup>9</sup>/l, ≥ 100 × 10<sup>9</sup>/l und ≤ 200 × 10<sup>9</sup>/l, oder > 200 × 10<sup>9</sup>/l).

<sup>5)</sup> Unadjustiertes RR.

<sup>6)</sup> Z-Test.

Abkürzungen: Hb: Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; (m)ITT: (modified) Intention-to-Treat; MMB: Momelotinib; MPN-SAF: Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; RR: Relatives Risiko; RUX: Ruxolitinib

Für die Studie SIMPLIFY-2 wird auf eine Darstellung der Ergebnisse (Responderanalysen sowie kontinuierliche Auswertung) verzichtet. Die Gründe sind einerseits die schlechten Rücklaufquoten, die sich bereits zu Woche 4 zeigen (MMB: 68,2 %; BAT: 66,6 %) und sich bis zu Woche 24, insbesondere im Interventionsarm, weiterhin verschlechtern (MMB: 40,9 %; BAT: 69,2 %). Zudem bestehen große Unterschiede in der Rücklaufquote (≥ 15 %) zwischen den Behandlungsarmen zu Woche 24.

### 3.3.4.2 MFSAF

Für die Studie MOMENTUM ist nachfolgend in Tabelle 29 die kontinuierliche Auswertung für den MFSAF-TSS zu Woche 24 dargestellt. Die Rückläufe in Bezug auf die ITT-Population lagen zu Woche 24 im Danazol-Arm bei lediglich 57 %. Unter Berücksichtigung der zu dem Zeitpunkt bereits verstorbenen Personen kann jedoch eine Rücklaufquote von  $\geq 70\%$  bezogen auf alle Personen, die zu diesem Zeitpunkt noch am Leben waren, angenommen werden. Die Symptomatik anhand des MFSAF-TSS zu Woche 24 verbesserte sich in beiden Behandlungsgruppen im Vergleich zu Baseline. Die Verbesserung ist jedoch statistisch signifikant ausgeprägter im MMB-Behandlungsarm und anhand des Hedges' g ist ein klinisch relevanter Effekt plausibel.

*Tabelle 29: Ergebnisse zur Veränderung des MFSAF-TSS zu Woche 24 (ITT-Population),  
Datenschnitt: 03.12.21 (MOMENTUM)*

Studie MOMENTUM Veränderung der Symptomatik mittels MFSAFv4.0-TSS <sup>1)</sup> zu Woche 24	MMB N = 130	DAN N = 65
Baseline n (%) Mittelwert (SD)	130 (100) 27,96 (13,84)	65 (100) 25,70 (12,79)
Woche 24 n (%) Mittelwert (SD)	92 (70,8) 17,69 (11,86)	37 (56,9) 21,21 (13,47)
Veränderung von Baseline zu Woche 24 n (%) LS-Mean (SE) <sup>2)</sup>	92 (70,8) -9,36 (1,08)	37 (56,9) -3,13 (1,62)
LS-Mean Difference [95%-KI] <sup>2)</sup> ; p-Wert <sup>3)</sup> Hedges' g [95%-KI]	-6,22 [-10,02; -2,43]; 0,001 -0,60 [-0,99; -0,22]	

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

<sup>2)</sup> MMRM mit den Kovariaten Behandlung, Zeitpunkt (Woche), Interaktion für Behandlung x Zeitpunkt, Baseline-MFSAF-TSS ( $< 22$ ,  $\geq 22$ ), tastbarer Milzlänge unterhalb des linken Rippenbogens zu Baseline ( $< 12$  cm,  $\geq 12$  cm) und Erythrozyteneinheiten zu Baseline, die in den 8 Wochen vor Randomisierung transfundiert wurden (0, 1-4, 5+).

<sup>3)</sup> p-Werte aus dem MMRM.

Abkürzungen: DAN: Danazol; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MMB: Momelotinib; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurement; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TSS: Gesamtsymptomscore

### 3.3.5 Fatigue mittels Brief Fatigue Inventory

Der Brief Fatigue Inventory wurde in den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 erfasst.

Die Rücklaufquote in der Studie SIMPLIFY-1 zu Woche 24 beträgt in beiden Armen um die 70 %. Im MMB-Arm liegt sie leicht darunter (MMB: 68,6 %, RUX: 72,3 %). Unter Berücksichtigung der zu dem Zeitpunkt bereits verstorbenen Personen kann jedoch eine Rücklaufquote von  $\geq 70\%$  bezogen auf alle Personen, die zu diesem Zeitpunkt noch am Leben waren, in beiden Armen angenommen werden. Die Responderanalyse als Verbesserung von  $\geq 15\%$  zu Woche 24 ist in Tabelle 30 dargestellt.

Ein adjustierter Schätzer konnte mangels Konvergenz des statistischen Modells nach Angaben im Dossier nicht berechnet werden.

**Tabelle 30: Ergebnisse zu Responderanalysen für eine Verbesserung und Verschlechterung der Fatigue mittels BFI von  $\geq 15\%$  während der 24-wöchigen verblindeten Behandlungsphase (mITT-Population), Datenschnitt: 01.07.2019 (SIMPLIFY-1)**

Studie SIMPLIFY-1 <sup>1)</sup> Verbesserung der Symptomatik mittels BFI zu Woche 24 um $\geq 15\%$	Verbesserung um $\geq 15\%$	
	MMB N = 86	RUX N = 94
Fehlende Werte <sup>2)</sup> , n (%)	27 (31,4)	26 (27,7)
<b>BFI Gesamtscore<sup>3)</sup></b>		
Personen mit Ereignis, n (%)	21 (24,4)	26 (27,7)
RR [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert <sup>5)</sup>	1,13 [0,69; 1,86]; 0,62	
<b>BFI Fatigue-Score<sup>6)</sup></b>		
Personen mit Ereignis, n (%)	23 (26,7)	23 (24,5)
RR [95%-KI] <sup>7)</sup> ; p-Wert	0,98 [0,60; 1,58]; 0,92	
<b>BFI Interferenz-Score<sup>8)</sup></b>		
Personen mit Ereignis, n (%)	20 (23,3)	27 (28,7)
RR [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert <sup>5)</sup>	1,24 [0,75; 2,03]; 0,41	

<sup>1)</sup> mITT-Population umfasst Personen der ITT-Population mit einem Baseline-Hb < 10 g/dl.

<sup>2)</sup> Anzahl fehlender Werte gilt für alle Items des BFI.

<sup>3)</sup> Der BFI umfasst 9 Items. Die Items werden auf einer Skala von 0 („keine Fatigue“ bzw. „keine Einschränkungen“) bis 10 („schlimmste vorstellbare Fatigue“ bzw. „vollständige Einschränkung“) beantwortet. Aus den 9 Items wird als Mittelwert ein Gesamtwert berechnet, sofern mehr als 4 Items beantwortet wurden.

<sup>4)</sup> Unadjustiertes RR.

<sup>5)</sup> Z-Test.

<sup>6)</sup> BFI Fatigue-Score umfasst den Mittelwert von 3 Items. Aus den Unterlagen geht nicht hervor, wie viele Items vorliegen mussten, damit ein Score berechnet werden kann.

<sup>7)</sup> Adjustiertes inverses relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, Transfusionsabhängigkeit zu Baseline (ja, nein) und Baseline-Thrombozytenzahl (<  $100 \times 10^9/l$ ,  $\geq 100 \times 10^9/l$  und  $\leq 200 \times 10^9/l$ , oder  $> 200 \times 10^9/l$ ).

<sup>8)</sup> BFI Interferenz-Score umfasst den Mittelwert von 6 Items. Aus den Unterlagen geht nicht hervor, wie viele Items vorliegen mussten, damit ein Score berechnet werden kann.

Abkürzungen: BFI: Brief Fatigue Inventory; Hb: Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; (m)ITT: (modified) intention-to-Treat; MMB: Momelotinib; RR: Relatives Risiko; RUX: Ruxolitinib

Für die Studie SIMPLIFY-2 wird auf eine Darstellung der Ergebnisse (Responderanalysen sowie kontinuierliche Auswertung) verzichtet. Die Gründe sind einerseits die schlechten Rücklaufquoten, die sich bereits zu Woche 4 zeigen (MMB: 68,2 %; BAT: 66,6 %) und sich bis zu Woche 24, insbesondere im Interventionsarm, weiterhin verschlechtern (MMB: 40,9 %; BAT: 58,9 %). Zudem bestehen große Unterschiede in der Rücklaufquote ( $\geq 15\%$ ) zwischen den Behandlungsarmen.

### 3.3.6 PGIS

Der PGIS wurde ausschließlich in der Studie MOMENTUM erhoben. Auch unter Berücksichtigung der verstorbenen Patientinnen und Patienten lag die Rücklaufquote im PGIS letztmalig zu Woche 12 über 70 %, sodass ausschließlich die Ergebnisse bis Woche 12 berichtet werden. Sowohl bei der Schwere der Symptomatik im Allgemeinen als auch bei der Schwere der Fatigue zeigte sich eine statistisch signifikant größere Reduktion unter Momelotinib im Vergleich zu Danazol. Anhand des Hedges' g lässt sich nicht ableiten, dass ein klinisch relevanter Effekt vorliegt. Responderanalysen für Verbesserungen oder Verschlechterungen liegen nicht vor.

**Tabelle 31: Veränderung der Symptomatik mittels PGIS zu Woche 12;  
Studie MOMENTUM, ITT-Population (Datenschnitt: 03.12.2021)**

<b>Studie MOMENTUM Veränderung der Symptomatik mittels PGIS<sup>1)</sup> zu Woche 12</b>	<b>MMB N = 130</b>	<b>DAN N = 65</b>
<b>Schweregrad der Symptome</b>		
Baseline n (%) Mittelwert (SD)	128 (98,5) 3,07 (0,72)	65 (100) 2,97 (0,68)
Veränderung von Baseline zu Woche 12 n (%) LS-Mean (SE) <sup>2)</sup>	104 (80,0) -0,47 (0,09)	47 (72,3) -0,15 (0,12)
LS-Mean Difference [95%-KI] <sup>2)</sup> ; p-Wert <sup>3)</sup> Hedges' g [95%-KI]	-0,32 [-0,61; -0,03]; 0,03 -0,37 [-0,72; -0,02]	
<b>Schweregrad der Fatigue</b>		
Baseline n (%) Mittelwert (SD)	128 (98,5) 3,27 (0,71)	65 (100) 3,05 (0,72)
Veränderung von Baseline zu Woche 12 n (%) LS-Mean (SE) <sup>2)</sup>	104 (80,0) -0,48 (0,08)	47 (72,3) -0,21 (0,11)
LS-Mean Difference [95%-KI] <sup>2)</sup> ; p-Wert <sup>3)</sup> Hedges' g [95%-KI]	-0,27 [-0,54; 0,00]; 0,048 -0,34 [-0,68; 0,01]	

<sup>1)</sup> Der PGIS wird anhand einer 4-Punkte-Skala (1 = keine Symptome; 2 = milde Symptome; 3 = moderate Symptome; 4 = schwere Symptome) bewertet.

<sup>2)</sup> MMRM mit den Kovariaten Behandlung, Zeitpunkt (Woche), Interaktion für Behandlung x Zeitpunkt, Baseline-MFSAF-TSS (< 22, ≥ 22), tastbare Milzlänge unterhalb des linken Rippenbogens zu Baseline (< 12 cm, ≥ 12 cm) und Erythrozyteneinheiten zu Baseline, die in den 8 Wochen vor Randomisierung transfundiert wurden (0, 1–4, 5+).

<sup>3)</sup> p-Werte aus dem MMRM.

Abkürzungen: DAN: Danazol; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MMB: Momelotinib; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurement; PGIS: Patient Global Impression of Severity; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TSS: Gesamtsymptomscore

### 3.3.7 PGIC

Die Ergebnisse für eine Verbesserung der Symptomatik mittels PGIC sind für die Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 in Tabelle 32 dargestellt.

Die Rücklaufquote zu Woche 24 beträgt in der Studie SIMPLIFY-2 in beiden Armen um die 70 %. Im MMB-Arm liegt sie leicht darunter (MMB: 63,6 %, RUX: 71,8 %). Unter Berücksichtigung der zu dem Zeitpunkt bereits verstorbenen Personen kann jedoch eine Rücklaufquote von ≥ 70 % bezogen auf alle Personen, die zu diesem Zeitpunkt noch am Leben waren, in beiden Armen angenommen werden.

Für die Verbesserung zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Momelotinib (p-Wert: 0,01) für die Studie SIMPLIFY-2.

**Tabelle 32: Ergebnisse zu Responderanalysen für eine Verbesserung der Symptomatik mittels PGIC von  $\geq 15\%$  während der 24-wöchigen Behandlungsphasen (mITT-Population), Datenschnitt: 01.07.2019 (SIMPLIFY-1) und 25.06.2019 (SIMPLIFY-2)**

Studie SIMPLIFY-1 <sup>1)</sup> Verbesserung der Symptomatik mittels PGIC <sup>2)</sup> zu Woche 24 (ergänzend dargestellt)	Verbesserung <sup>3)</sup>	
	MMB N = 86	RUX N = 94
Personen mit Ereignis, n (%)	55 (64,0)	70 (74,5)
<i>ganz erheblich verbessert</i>	6 (7,0)	6 (6,4)
<i>deutlich verbessert</i>	35 (40,7)	40 (42,6)
<i>geringfügig verbessert</i>	14 (16,3)	24 (25,5)
RR [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert	1,19 [0,97; 1,44]; 0,09	
Studie SIMPLIFY-2 <sup>1)</sup> Verbesserung der Symptomatik mittels PGIC <sup>2)</sup> zu Woche 24 (ergänzend dargestellt)	Verbesserung <sup>2)</sup>	
	MMB N = 66	BAT N = 39
Personen mit Ereignis, n (%)	35 (53,0)	10 (25,6)
<i>ganz erheblich verbessert</i>	3 (4,5)	0
<i>deutlich verbessert</i>	16 (24,2)	3 (7,7)
<i>geringfügig verbessert</i>	16 (24,2)	7 (17,9)
RR [95%-KI] <sup>5)</sup> ; p-Wert	0,48 [0,27; 0,85]; 0,01	

<sup>1)</sup> mITT-Population umfasst Personen der ITT-Population mit einem Baseline-Hb < 10 g/dl.

<sup>2)</sup> Die Personen bewerten die Veränderung ihrer MF-Symptome seit Behandlungsbeginn im Zeitverlauf mit dem Studienmedikament anhand einer 7-Punkte-Skala.

<sup>3)</sup> Responder sind definiert als jegliche Verbesserung („ganz erheblich verbessert“, „deutlich verbessert“ oder „geringfügig verbessert“) zu Woche 24.

<sup>4)</sup> Adjustiertes inverses relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, Transfusionsabhängigkeit zu Baseline (ja, nein) und Baseline-Thrombozytenzahl (<  $100 \times 10^9/l$ ,  $\geq 100 \times 10^9/l$  und  $\leq 200 \times 10^9/l$ , oder  $> 200 \times 10^9/l$ ).

<sup>5)</sup> Adjustiertes inverses relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein), TSS zu Baseline (< 18,  $\geq 18$ ).

Abkürzungen: BAT: beste verfügbare Therapie; Hb: Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; (m)ITT: (modified) intention-to-Treat; MMB: Momelotinib; PGIC: Patient Global Impression of Change; RR: Relatives Risiko; RUX: Ruxolitinib; TD: Transfusionsabhängigkeit; TSS: Gesamtsymptomscore

### 3.3.8 Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS

Die Rücklaufquote der EQ-5D-VAS zu Woche 24 beträgt in beiden Armen um die 70 %. Im MMB-Arm liegt sie leicht darunter (MMB: 67,4 %, RUX: 72,3 %). Unter Berücksichtigung der zu dem Zeitpunkt bereits verstorbenen Personen kann jedoch eine Rücklaufquote von  $\geq 70\%$  bezogen auf alle Personen, die zu diesem Zeitpunkt noch am Leben waren, in beiden Armen angenommen werden. Die Responderanalyse als Verbesserung von  $\geq 15\%$  ist in Tabelle 33 dargestellt. Ein adjustierter Schätzer konnte mangels Konvergenz des statistischen Modells nach Angaben im Dossier nicht berechnet werden.

**Tabelle 33: Ergebnisse zu Responderanalysen der EQ-5D-VAS von  $\geq 15$  % als Verbesserung während der 24-wöchigen verblindeten Behandlungsphase (mITT-Population), Datenschnitt: 01.07.2019 (SIMPLIFY-1)**

Studie <b>SIMPLIFY-1</b> <sup>1)</sup> Verbesserung der EQ-5D-VAS <sup>2)</sup> zu Woche 24 um $\geq 15$ %	Verbesserung um $\geq 15$ %	
	MMB N = 86	RUX N = 94
Personen mit Ereignis, n (%)	20 (23,3)	21 (22,3)
Personen ohne Ereignis, n (%)	66 (76,7)	73 (77,7)
Keine Verbesserung um $\geq 15$ %	38 (44,2)	47 (50,0)
Fehlende Werte	28 (32,6)	26 (27,7)
RR [95%-KI] <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup>	0,96 [0,56; 1,65]; 0,88	

<sup>1)</sup> mITT-Population umfasst Personen der ITT-Population mit einem Baseline-Hb < 10 g/dl.

<sup>2)</sup> Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einem besseren Gesundheitszustand.

<sup>3)</sup> Unadjustiertes RR.

<sup>4)</sup> Z-Test.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL 5-Dimensions; Hb: Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; (m)ITT: (modified) intention-to-Treat; MMB: Momelotinib; RR: Relatives Risiko; RUX: Ruxolitinib

Für die Studie SIMPLIFY-2 wird auf eine Darstellung der Ergebnisse (Responderanalysen sowie kontinuierliche Auswertung) verzichtet. Die Gründe sind einerseits die schlechten Rücklaufquoten, die sich bereits zu Woche 4 zeigen (MMB: 68,2 %; BAT: 66,7 %) und sich bis zu Woche 24, insbesondere im Interventionsarm, weiterhin verschlechtern (MMB: 40,9 %; BAT: 58,9 %). Zudem bestehen große Unterschiede in der Rücklaufquote ( $\geq 15$  %) zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Studie MOMENTUM sind Ergebnisse der EQ-5D-VAS in Tabelle 34 dargestellt. Auch unter Berücksichtigung der Todesfälle liegen die Rücklaufquoten im Danazol-Arm lediglich zu Woche 12 bei  $\geq 70$  % und die Ergebnisse zu Woche 24 können nicht berücksichtigt werden. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Responderanalysen für die EQ-5D-VAS liegen nicht vor.

**Tabelle 34: Ergebnisse der EQ-5D-VAS zu Woche 12 (ITT-Population), Datenschnitt: 03.12.2021 (MOMENTUM)**

Studie <b>MOMENTUM</b> Veränderung des Gesundheitszustandes mittels EQ-5D-VAS <sup>1)</sup> zu Woche 12	MMB N = 130	DAN N = 65
Baseline n (%) Mittelwert (SD)	129 (99,2) 49,63 (19,96)	64 (98,5) 53,77 (19,83)
Veränderung von Baseline zu Woche 12 n (%) LS-Mean (SE) <sup>2)</sup>	103 (79,2) 7,07 (2,04)	45 (69,2) 3,55 (3,10)
LS-Mean Difference [95%-KI] <sup>2)</sup> ; p-Wert <sup>3)</sup>	3,53 [-3,58; 10,63]; 0,33	

<sup>1)</sup> Numerische Skala von 0 bis 100. „0“ steht für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand, „100“ für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand.

<sup>2)</sup> MMRM mit den Kovariaten Behandlung, Zeitpunkt (Woche), Interaktion für Behandlung x Zeitpunkt, Baseline-MFSAF-TSS (< 22,  $\geq 22$ ), tastbare Milzlänge unterhalb des linken Rippenbogens zu Baseline (< 12 cm,  $\geq 12$  cm) und Erythrozyteneinheiten zu Baseline, die in den 8 Wochen vor Randomisierung transfundiert wurden (0, 1–4, 5+).

<sup>3)</sup> p-Werte aus dem MMRM.

Abkürzungen: DAN: Danazol; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL 5-Dimensions; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MMB: Momelotinib; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurement; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TSS: Gesamtsymptomscore

### 3.3.9 Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen

Der EORTC QLQ-C30 wurde in der Studie MOMENTUM zu Baseline und Woche 12 sowie 24 erhoben. Die Rücklaufquote zu Woche 24 liegt auch bezogen auf die Personen, die zu Woche 24 noch am Leben waren, im Danazol-Arm bei < 70 %. Im Folgenden sind ausschließlich die Ergebnisse zu Woche 12 in Tabelle 35 dargestellt. Responderanalysen für den EORTC QLQ-C30 liegen nicht vor. Lediglich im Item Fatigue und Schmerzen zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von MMB gegenüber DAN. Anhand der jeweiligen Werte für Hedges' g lässt sich nicht ableiten, dass ein klinisch relevanter Effekt vorliegt.

*Tabelle 35: Ergebnisse zur Veränderung des EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen zu Woche 12 (ITT-Population), Datenschnitt: 03.12.2021 (MOMENTUM)*

<b>Studie MOMENTUM</b> <b>Veränderung der Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen<sup>3)</sup> zu Woche 12</b>	<b>MMB</b> <b>N = 130</b>	<b>DAN</b> <b>N = 65</b>
<b>Appetitverlust</b>		
Baseline n (%) Mittelwert (SD)	129 (99,2) 42,38 (31,94)	65 (100) 37,44 (32,01)
Veränderung von Baseline zu Woche 12 n (%) LS-Mean (SE) <sup>1)</sup>	104 (80,0) -15,18 (3,35)	46 (70,8) -11,63 (5,02)
LS-Mean Difference [95%-KI] <sup>1)</sup> ; p-Wert <sup>2)</sup>	-3,54 [-15,10; 8,01]; 0,55	
<b>Verstopfung</b>		
Baseline n (%) Mittelwert (SD)	128 (98,5) 16,41 (23,66)	64 (98,5) 13,54 (24,28)
Veränderung von Baseline zu Woche 12 n (%) LS-Mean (SE) <sup>1)</sup>	104 (80,0) -2,23 (2,89)	45 (69,2) 3,03 (4,36)
LS-Mean Difference [95%-KI] <sup>1)</sup> ; p-Wert <sup>2)</sup>	-5,26 [-15,29; 4,77]; 0,30	
<b>Diarrhö</b>		
Baseline n (%) Mittelwert (SD)	129 (99,2) 17,31 (26,39)	65 (100) 21,54 (25,30)
Veränderung von Baseline zu Woche 12 n (%) LS-Mean (SE) <sup>1)</sup>	103 (79,2) -1,45 (2,77)	46 (70,8) -9,65 (4,13)
LS-Mean Difference [95%-KI] <sup>1)</sup> ; p-Wert <sup>2)</sup>	8,21 [-1,32; 17,74]; 0,09	
<b>Dyspnoe</b>		
Baseline n (%) Mittelwert (SD)	129 (99,2) 40,57 (31,99)	65 (100) 42,05 (32,95)
Veränderung von Baseline zu Woche 12 n (%) LS-Mean (SE) <sup>1)</sup>	103 (79,2) -11,56 (2,96)	46 (70,8) -5,45 (4,43)
LS-Mean Difference [95%-KI] <sup>1)</sup> ; p-Wert <sup>2)</sup>	-6,11 [-16,30; 4,07]; 0,24	

<b>Studie MOMENTUM</b> <b>Veränderung der Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 –</b> <b>Symptomskalen<sup>3)</sup> zu Woche 12</b>	<b>MMB</b> <b>N = 130</b>	<b>DAN</b> <b>N = 65</b>
<b>Fatigue</b>		
Baseline n (%) Mittelwert (SD)	129 (99,2) 63,82 (24,07)	65 (100) 55,38 (24,81)
Veränderung von Baseline zu Woche 12 n (%) LS-Mean (SE) <sup>1)</sup>	104 (80,0) -12,55 (2,22)	46 (70,8) -2,39 (3,32)
LS-Mean Difference [95%-KI] <sup>1)</sup> ; p-Wert <sup>2)</sup> Hedges' g [95%-KI]	-10,17 [-17,83; -2,50]; 0,01 -0,45 [-0,80; -0,10]	
<b>Schlaflosigkeit</b>		
Baseline n (%) Mittelwert (SD)	129 (99,2) 44,19 (34,15)	65 (100) 37,44 (30,91)
Veränderung von Baseline zu Woche 12 n (%) LS-Mean (SE) <sup>1)</sup>	104 (80,0) -11,29 (3,43)	46 (70,8) -4,00 (5,15)
LS-Mean Difference [95%-KI] <sup>1)</sup> ; p-Wert <sup>2)</sup>	-7,29 [-19,12; 4,54]; 0,23	
<b>Erbrechen</b>		
Baseline n (%) Mittelwert (SD)	129 (99,2) 11,63 (15,95)	65 (100) 9,23 (16,15)
Veränderung von Baseline zu Woche 12 n (%) LS-Mean (SE) <sup>1)</sup>	104 (80,0) -1,09 (1,67)	46 (70,8) -4,42 (2,50)
LS-Mean Difference [95%-KI] <sup>1)</sup> ; p-Wert <sup>2)</sup>	-3,33 [-2,43; 9,09]; 0,26	
<b>Schmerzen</b>		
Baseline n (%) Mittelwert (SD)	129 (99,2) 40,83 (29,83)	65 (100) 32,56 (25,59)
Veränderung von Baseline zu Woche 12 n (%) LS-Mean (SE) <sup>1)</sup>	104 (80,0) -8,91 (2,70)	46 (70,8) 1,69 (4,05)
LS-Mean Difference [95%-KI] <sup>1)</sup> ; p-Wert <sup>2)</sup> Hedges' g [95%-KI]	-10,59 [-19,91; -1,28]; 0,026 -0,38 [-0,73; -0,03]	

<sup>1)</sup> MMRM mit den Kovariaten Behandlung, Zeitpunkt (Woche), Interaktion für Behandlung x Zeitpunkt, Baseline-MFSAF-TSS (< 22, ≥ 22), tastbare Milzlänge unterhalb des linken Rippenbogens zu Baseline (< 12 cm, ≥ 12 cm) und Erythrozyteneinheiten zu Baseline, die in den 8 Wochen vor Randomisierung transfundiert wurden (0, 1–4, 5+).

<sup>2)</sup> p-Werte aus dem MMRM.

<sup>3)</sup> Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einer schwereren Krankheitssymptomatik.

Abkürzungen: DAN: Danazol; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MMB: Momelotinib; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurement; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TSS: Gesamtsymptomscore

### 3.4 Lebensqualität

#### 3.4.1 Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

Der EORTC QLQ-C30 wurde in der Studie MOMENTUM zu Baseline und Woche 12 sowie 24 erhoben. Die Rücklaufquote zu Woche 24 liegt auch bezogen auf die Personen, die zu Woche 24 noch am Leben waren, im Danazol-Arm bei < 70 %. Im Folgenden sind ausschließlich die Ergebnisse zu Woche 12 in Tabelle 36 dargestellt. Responderanalysen für den EORTC QLQ-C30 liegen nicht vor. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet.

*Tabelle 36: Ergebnisse zur Veränderung des EORTC QLQ-C30 – gesundheitsbezogene Lebensqualität zu Woche 12; Studie MOMENTUM, ITT-Population (Datenschnitt: 03.12.2021)*

<b>Studie MOMENTUM Veränderung der Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 – Lebensqualitätsskalen<sup>3)</sup> zu Woche 12</b>	<b>MMB N = 130</b>	<b>DAN N = 65</b>
<b>Kognitive Funktion (Veränderung zu Woche 12)</b>		
Baseline n (%) Mittelwert (SD)	129 (99,2) 76,61 (22,78)	65 (100) 77,95 (21,47)
Veränderung von Baseline zu Woche 12 n (%) LS-Mean (SE) <sup>1)</sup>	104 (80,0) 4,99 (2,25)	46 (70,8) 3,88 (3,38)
LS-Mean Difference [95%-KI] <sup>1)</sup> ; p-Wert <sup>2)</sup>	1,11 [-6,67; 8,89]; 0,78	
<b>Emotionale Funktion (Veränderung zu Woche 12)</b>		
Baseline n (%) Mittelwert (SD)	129 (99,2) 66,49 (24,22)	65 (100) 70,90 (19,88)
Veränderung von Baseline zu Woche 12 n (%) LS-Mean (SE) <sup>1)</sup>	104 (80,0) 8,14 (2,18)	46 (70,8) 2,93 (3,27)
LS-Mean Difference [95%-KI] <sup>1)</sup> ; p-Wert <sup>2)</sup>	5,21 [-2,32; 12,73]; 0,17	
<b>Physische Funktion (Veränderung zu Woche 12)</b>		
Baseline n (%) Mittelwert (SD)	129 (99,2) 52,89 (20,38)	65 (100) 56,13 (22,72)
Veränderung von Baseline zu Woche 12 n (%) LS-Mean (SE) <sup>1)</sup>	104 (80,0) 6,53 (1,88)	46 (70,8) 6,78 (2,82)
LS-Mean Difference [95%-KI] <sup>1)</sup> ; p-Wert <sup>2)</sup>	-0,25 [-6,77; 6,27]; 0,94	
<b>Rollenfunktion (Veränderung zu Woche 12)</b>		
Baseline n (%) Mittelwert (SD)	129 (99,2) 55,56 (29,85)	65 (100) 59,23 (28,11)
Veränderung von Baseline zu Woche 12 n (%) LS-Mean (SE) <sup>1)</sup>	104 (80,0) 5,06 (2,94)	46 (70,8) 4,10 (4,41)
LS-Mean Difference [95%-KI] <sup>1)</sup> ; p-Wert <sup>2)</sup>	0,95 [-9,20; 11,11]; 0,85	

<b>Studie MOMENTUM</b> <b>Veränderung der Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 – Lebensqualitätsskalen<sup>3)</sup> zu Woche 12</b>	<b>MMB</b> <b>N = 130</b>	<b>DAN</b> <b>N = 65</b>
<b>Soziale Funktion (Veränderung zu Woche 12)</b>		
Baseline n (%) Mittelwert (SD)	129 (99,2) 67,31 (29,05)	65 (100) 72,56 (27,86)
Veränderung von Baseline zu Woche 12 n (%) LS-Mean (SE) <sup>1)</sup>	104 (80,0) 8,64 (2,99)	46 (70,8) 1,65 (4,48)
LS-Mean Difference [95%-KI] <sup>1)</sup> ; p-Wert <sup>2)</sup>	6,99 [-3,36; 17,33]; 0,18	
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität (Veränderung zu Woche 12)</b>		
Baseline n (%) Mittelwert (SD)	129 (99,2) 45,99 (22,37)	65 (100) 48,08 (18,56)
Veränderung von Baseline zu Woche 12 n (%) LS-Mean (SE) <sup>1)</sup>	104 (80,0) 3,06 (2,75)	46 (70,8) 0,21 (4,13)
LS-Mean Difference [95%-KI] <sup>1)</sup> ; p-Wert <sup>2)</sup>	2,85 [-6,65; 12,36]; 0,55	

<sup>1)</sup> MMRM mit den Kovariaten Behandlung, Zeitpunkt (Woche), Interaktion für Behandlung x Zeitpunkt, Baseline-MFSAF-TSS (< 22, ≥ 22), tastbarer Milzlänge unterhalb des linken Rippenbogens zu Baseline (< 12 cm, ≥ 12 cm) und Erythrozyteneinheiten zu Baseline, die in den 8 Wochen vor Randomisierung transfundiert wurden (0, 1–4, 5+).

<sup>2)</sup> p-Werte aus dem MMRM.

<sup>3)</sup> Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einer besseren Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität.

Abkürzungen: DAN: Danazol; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MMB: Momelotinib; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurement; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TSS: Gesamtsymptomscore

### 3.4.2 Lebensqualität anhand des SF-36

Die Responderanalyse als Verbesserung von ≥ 9,4 Punkte (PCS) und ≥ 9,6 Punkte (MSC) sind in Tabelle 37 dargestellt.

*Tabelle 37: Ergebnisse zu Responderanalysen zum SF-36 v2 als Verbesserung während der 24-wöchigen verblindeten Behandlungsphase (mITT-Population), Datenschnitt: 01.07.2019 (SIMPLIFY-1)*

<b>Studie SIMPLIFY-1<sup>1)</sup></b> <b>Verbesserung der Lebensqualität mittels SF-36 zu Woche 24</b>	<b>Verbesserung um ≥ 15 %</b>	
	<b>MMB</b> <b>N = 86</b>	<b>RUX</b> <b>N = 94</b>
<b>Fehlende Werte<sup>2)</sup>, n (%)</b>	28 (32,6)	27 (28,7)
<b>Körperlicher Summenscore (PCS)<sup>3)</sup> ≥ 9,4 Punkte</b>		
Personen mit Ereignis, n (%)	13 (15,1)	9 (9,6)
RR [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert	0,67 (0,30; 1,48); 0,32	

Studie <b>SIMPLIFY-1</b> <sup>1)</sup> Verbesserung der Lebensqualität mittels SF-36 zu Woche 24	Verbesserung um $\geq 15\%$	
	MMB N = 86	RUX N = 94
<b>Psychischer Summenscore (MCS)<sup>3)</sup> <math>\geq 9,6</math> Punkte</b>		
Personen mit Ereignis, n (%)	6 (7,0)	10 (10,6)
RR [95%-KI] <sup>5)</sup> ; p-Wert <sup>6)</sup>	1,52 (0,58; 4,02); 0,39	

<sup>1)</sup> mITT-Population umfasst Personen der ITT-Population mit einem Baseline-Hb  $< 10$  g/dl.

<sup>2)</sup> Anzahl fehlender Werte gilt für beide Skalen des SF-36.

<sup>3)</sup> Grundlage der Berechnung waren T-Scores des SF-36. Ein höherer T-Score repräsentiert eine höhere Lebensqualität.

<sup>4)</sup> Adjustiertes inverses relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, Transfusionsabhängigkeit zu Baseline (ja, nein) und Baseline-Thrombozytenzahl ( $< 100 \times 10^9/l$ ,  $\geq 100 \times 10^9/l$  und  $\leq 200 \times 10^9/l$ , oder  $> 200 \times 10^9/l$ ).

<sup>5)</sup> Unadjustiertes RR.

<sup>6)</sup> Z-Test.

Abkürzungen: Hb: Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; (m)ITT: (modified) intention-to-Treat; MMB: Momelotinib; RR: Relatives Risiko; RUX: Ruxolitinib; SF-36: 36-Item Short-Form Health Survey

Für die Studie SIMPLIFY-2 wird auf eine Darstellung der Ergebnisse (Responderanalysen sowie kontinuierliche Auswertung) verzichtet. Die Gründe sind einerseits die schlechten Rücklaufquoten, die sich bereits zu Woche 4 zeigen (MMB und BAT: jeweils 66,7 %) und sich bis zu Woche 24, insbesondere im Interventionsarm, weiterhin verschlechtern (MMB: 39,4 %; BAT: 59,0 %). Zudem bestehen große Unterschiede in der Rücklaufquote ( $\geq 15\%$ ) zwischen den Behandlungsarmen.

## 3.5 Sicherheit

### 3.5.1 Studie SIMPLIFY-1

Die Auswertungen zur Sicherheit während der 24-wöchigen Behandlungsphase der Studie SIMPLIFY-1 beziehen sich auf das mSAS (N = 180). Alle UE wurden innerhalb der Studienlaufzeit sowie bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation erhoben. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer für UE konnten nicht identifiziert werden. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen nicht wesentlich unterscheidet, weshalb die Angabe des Relativen Risikos (RR) als adäquat erscheint. Es fehlen ebenfalls Angaben zur medianen Behandlungsdauer des mSAS.

In Tabelle 38 ist die Zusammenfassung der UE zum vorliegenden Datenschnitt 01.07.2019 für die Studie SIMPLIFY-1 dargestellt. Für UE, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von MMB gegenüber RUX.

Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die UE Erfassung eingingen. Zudem liegen nur unadjustierte Effektschätzer vor. Eine Begründung hierfür liegt nicht vor.

**Tabelle 38: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der 24-wöchigen verblindeten Behandlungsphase; Studie SIMPLIFY-1, mSAS-Population (Datenschnitt: 01.07.2019)**

<b>Studie SIMPLIFY-1 Personen mit mindestens einem ...</b>	<b>MMB<sup>1)</sup> N = 86 n (%)</b>	<b>RUX<sup>1)</sup> N = 94 n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]<sup>2)</sup>; p-Wert<sup>3)</sup></b>
UE (ergänzend dargestellt)	81 (94,2)	91 (96,8)	-
UE CTCAE-Grad <sup>4)</sup> ≥ 3	42 (48,8)	52 (55,3)	0,88 [0,67; 1,17]; 0,39
SUE	26 (30,2)	23 (24,5)	1,24 [0,77; 1,99]; 0,39
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	17 (19,8)	5 (5,3)	3,72 [1,43; 9,64]; 0,01

<sup>1)</sup> mSAS-Population umfasst Personen der ITT-Population mit einem Baseline-Hb < 10 g/dl.

<sup>2)</sup> Unadjustiertes RR

<sup>3)</sup> Z-Test

<sup>4)</sup> CTCAE Version 4.03.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Hb: Hämoglobin; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MMB: Momelotinib; mSAS: modified Safety Analysis Set; RR: Relatives Risiko; RUX: Ruxolitinib; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis

### Unerwünschte Ereignisse

UE jeglichen Schweregrads, die bei ≥ 10 % der Personen in mindestens einem Studienarm auftraten, sind in Tabelle 39 dargestellt.

In der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und im PT „Anämie“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von MMB gegenüber RUX. Demgegenüber zeigte sich in den PT „Übelkeit“ und „Hypotonie“ ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von MMB gegenüber RUX.

**Tabelle 39: UE mit Inzidenz ≥ 10 % während der 24-wöchigen verblindeten Behandlungsphase in der Studie SIMPLIFY-1, mSAS-Population (Datenschnitt: 01.07.2019)**

<b>Studie SIMPLIFY-1 MedDRA-Systemorganklasse<sup>1)</sup> Preferred Term</b>	<b>MMB<sup>2)</sup> N = 86 n (%)</b>	<b>RUX<sup>2)</sup> N = 94 n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]<sup>3)</sup>; p-Wert<sup>4)</sup></b>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>46 (53,5)</b>	<b>37 (39,4)</b>	<b>1,36 [0,99; 1,87]; 0,06</b>
Diarrhö	19 (22,1)	19 (20,2)	1,09 [0,62; 1,92]; 0,76
Übelkeit	19 (22,1)	3 (3,2)	6,92 [2,12; 22,57]; 0,001
Abdominalschmerzen	11 (12,8)	11 (11,7)	1,09 [0,50; 2,39]; 0,82
Obstipation	11 (12,8)	6 (6,4)	2,00 [0,77; 5,19]; 0,15
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>38 (44,2)</b>	<b>45 (47,9)</b>	<b>0,92 [0,67; 1,27]; 0,62</b>
Fatigue	13 (15,1)	11 (11,7)	1,29 [0,61; 2,73]; 0,50
Fieber	10 (11,6)	10 (10,6)	1,09 [0,48; 2,50]; 0,83
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>37 (43,0)</b>	<b>44 (46,8)</b>	<b>0,92 [0,66; 1,27]; 0,61</b>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>36 (41,9)</b>	<b>30 (31,9)</b>	<b>1,31 [0,89; 1,93]; 0,17</b>
Schwindelgefühl	15 (17,4)	10 (10,6)	1,64 [0,78; 3,45]; 0,19
Kopfschmerzen	10 (11,6)	15 (16,0)	0,73 [0,35; 1,53]; 0,40
Periphere sensorische Neuropathie	10 (11,6)	5 (5,3)	2,19 [0,78; 6,14]; 0,14

Studie SIMPLIFY-1 MedDRA-Systemorganklasse <sup>1)</sup> Preferred Term	MMB <sup>2)</sup> N = 86 n (%)	RUX <sup>2)</sup> N = 94 n (%)	RR [95%-KI] <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>35 (40,7)</b>	<b>58 (61,7)</b>	<b>0,66 [0,49; 0,89]; 0,01</b>
Thrombozytopenie	19 (22,1)	32 (34,0)	0,65 [0,40; 1,06]; 0,08
Anämie	14 (16,3)	36 (38,3)	0,43 [0,25; 0,73]; 0,002
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>32 (37,2)</b>	<b>27 (28,7)</b>	<b>1,30 [0,85; 1,97]; 0,23</b>
Husten	12 (14,0)	9 (9,6)	1,46 [0,65; 3,29]; 0,36
Dyspnoe	11 (12,8)	8 (8,5)	1,50 [0,63; 3,56]; 0,35
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>27 (31,4)</b>	<b>20 (21,3)</b>	<b>1,48 [0,90; 2,43]; 0,13</b>
<b>Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>22 (25,6)</b>	<b>23 (24,5)</b>	<b>1,05 [0,63; 1,73]; 0,86</b>
Schmerzen in den Extremitäten	9 (10,5)	5 (5,3)	1,97 [0,69; 5,64]; 0,21
<b>Untersuchungen</b>	<b>21 (24,4)</b>	<b>19 (20,2)</b>	<b>1,21 [0,70; 2,09]; 0,50</b>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	<b>20 (23,3)</b>	<b>15 (16,0)</b>	<b>1,46 [0,80; 2,66]; 0,22</b>
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>18 (20,9)</b>	<b>10 (10,6)</b>	<b>1,97 [0,96; 4,02]; 0,06</b>
Hypotonie	12 (14,0)	0	27,30 [1,64; 454,23]; 0,02
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>13 (15,1)</b>	<b>9 (9,6)</b>	<b>1,58 [0,71; 3,51]; 0,26</b>
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>12 (14,0)</b>	<b>8 (8,5)</b>	<b>1,64 [0,70; 3,82]; 0,25</b>
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>12 (14,0)</b>	<b>15 (16,0)</b>	<b>0,87 [0,43; 1,76]; 0,71</b>
<b>Augenerkrankungen</b>	<b>10 (11,6)</b>	<b>7 (7,4)</b>	<b>1,56 [0,62; 3,92]; 0,34</b>

<sup>1)</sup> MedDRA Version 22.0, CTCAE Version 4.03.

<sup>2)</sup> mSAS-Population umfasst Personen der ITT-Population mit einem Baseline-Hb < 10 g/dl.

<sup>3)</sup> Unadjustiertes RR.

<sup>4)</sup> Z-Test.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Hb: Hämoglobin; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MMB: Momelotinib; mSAS: modified Safety Analysis Set; RR: Relatives Risiko; RUX: Ruxolitinib; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis

### Schwere UE

Schwere UE, die bei  $\geq 5\%$  der Personen in mindestens einem Studienarm auftraten, sind in Tabelle 40 dargestellt. Im PT „Anämie“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von MMB gegenüber RUX.

*Tabelle 40: Schwere UE (Grad 3 oder höher), die bei  $\geq 5\%$  der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term während der 24-wöchigen verblindeten Behandlungsphase in der Studie SIMPLIFY-1, mSAS-Population (Datenschnitt: 01.07.2019)*

Studie SIMPLIFY-1 MedDRA-Systemorganklasse <sup>1)</sup> Preferred Term	MMB <sup>2)</sup> N = 86 n (%)	RUX <sup>2)</sup> N = 94 n (%)	RR [95%-KI] <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>19 (22,1)</b>	<b>33 (35,1)</b>	<b>0,63 [0,39; 1,02]; 0,06</b>
Anämie	10 (11,6)	26 (27,7)	0,42 [0,22; 0,82]; 0,01
Thrombozytopenie	9 (10,5)	6 (6,4)	1,64 [0,61; 4,42]; 0,33
Neutropenie	3 (3,5)	7 (7,4)	0,47 [0,13; 1,75]; 0,26

Studie SIMPLIFY-1 MedDRA-Systemorganklasse <sup>1)</sup> Preferred Term	MMB <sup>2)</sup> N = 86 n (%)	RUX <sup>2)</sup> N = 94 n (%)	RR [95%-KI] <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>11 (12,8)</b>	<b>6 (6,4)</b>	<b>2,00 [0,77; 5,19]; 0,15</b>
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>6 (7,0)</b>	<b>4 (4,3)</b>	<b>1,64 [0,48; 5,61]; 0,43</b>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>8 (9,3)</b>	<b>4 (4,3)</b>	<b>2,19 [0,68; 7,00]; 0,19</b>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>6 (7,0)</b>	<b>4 (4,3)</b>	<b>1,64 [0,48; 5,61]; 0,43</b>
<b>Untersuchungen</b>	<b>5 (5,8)</b>	<b>3 (3,2)</b>	<b>1,82 [0,45; 7,40]; 0,40</b>
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>3 (3,5)</b>	<b>5 (5,3)</b>	<b>0,66 [0,16; 2,66]; 0,56</b>

<sup>1)</sup> MedDRA Version 22.0, CTCAE Version 4.03.

<sup>2)</sup> mSAS-Population umfasst Personen der ITT-Population mit einem Baseline-Hb < 10 g/dl.

<sup>3)</sup> Unadjustiertes RR

<sup>4)</sup> Z-Test.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Hb: Hämoglobin; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MMB: Momelotinib; mSAS: modified Safety Analysis Set; RR: Relatives Risiko; RUX: Ruxolitinib; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis

### Schwerwiegende UE

Schwerwiegende UE, die bei ≥ 5 % der Personen in mindestens einem Studienarm auftraten, sind in Tabelle 41 dargestellt.

*Tabelle 41: Schwerwiegende UE, die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term während der 24-wöchigen verblindeten Behandlungsphase in der Studie SIMPLIFY-1, mSAS-Population (Datenschnitt: 01.07.2019)*

Studie SIMPLIFY-1 MedDRA-Systemorganklasse <sup>1)</sup> Preferred Term	MMB <sup>2)</sup> N = 86 n (%)	RUX <sup>2)</sup> N = 94 n (%)	RR [95%-KI] <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>8 (9,3)</b>	<b>6 (6,4)</b>	<b>1,46 [0,53; 4,03]; 0,47</b>
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>6 (7,0)</b>	<b>4 (4,3)</b>	<b>1,64 [0,48; 5,61]; 0,43</b>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>3 (3,5)</b>	<b>6 (6,4)</b>	<b>0,55 [0,14; 2,12]; 0,38</b>
Anämie	3 (3,5)	5 (5,3)	0,66 [0,16; 2,66]; 0,56
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>3 (3,5)</b>	<b>5 (5,3)</b>	<b>0,66 [0,16; 2,66]; 0,56</b>

<sup>1)</sup> MedDRA Version 22.0, CTCAE Version 4.03.

<sup>2)</sup> mSAS-Population umfasst Personen der ITT-Population mit einem Baseline-Hb < 10 g/dl.

<sup>3)</sup> Unadjustiertes RR.

<sup>4)</sup> Z-Test.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Hb: Hämoglobin; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MMB: Momelotinib; mSAS: modified Safety Analysis Set; RR: Relatives Risiko; RUX: Ruxolitinib; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis

### Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

A priori wurden folgende AESI präspezifiziert: Periphere Neuropathie (SMQ), Periphere Neuropathie, die zum Abbruch der Studienmedikation führt (SMQ), Nicht-hämatologische Ereignisse (MedDRA), Katarakt (MedDRA) und Effekt der ersten Dosis. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 42 dargestellt. Periphere Neuropathie, die zum Abbruch der Studienmedikation führt (SMQ), trat in keinen Behandlungsarmen auf und ist deshalb auch nicht in der Tabelle aufgeführt.

*Tabelle 42: UE von besonderem Interesse während der 24-wöchigen verblindeten Behandlungsphase in der Studie SIMPLIFY-1, mSAS-Population (Datenschnitt: 01.07.2019)*

Studie SIMPLIFY-1 MedDRA-Systemorganklasse <sup>1)</sup> Preferred Term	MMB <sup>2)</sup> N = 86 n (%)	RUX <sup>2)</sup> N = 94 n (%)	RR [95%-KI] <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup>
<b>Periphere Neuropathie (SMQ)</b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	10 (11,6)	5 (5,3)	2,19 [0,78; 6,14]; 0,14
Schwere UE (Grad ≥ 3)	0	0	-
SUE	0	0	-
<b>Nicht-hämatologische Ereignisse MST</b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	79 (91,9)	88 (93,6)	0,98 [0,90; 1,07]; 0,65
Schwere UE (Grad ≥ 3)	33 (38,4)	26 (27,7)	1,39 [0,91; 2,12]; 0,13
SUE	24 (27,9)	19 (20,2)	1,38 [0,82; 2,34]; 0,23
<b>Katarakt MST</b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	3 (3,5)	1 (1,1)	3,28 [0,35; 30,93]; 0,30
Schwere UE (Grad ≥ 3)	0	0	-
SUE	0	0	-
<b>Effekt der ersten Dosis</b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	5 (5,8)	1 (1,1)	5,47 [0,65; 45,85]; 0,12
Schwere UE (Grad ≥ 3)	1 (1,2)	0	3,28 [0,14; 79,36]; 0,47
SUE	1 (1,2)	0	3,28 [0,14; 79,36]; 0,47

<sup>1)</sup> MedDRA Version 22.0, CTCAE Version 4.03.

<sup>2)</sup> mSAS-Population umfasst Personen der ITT-Population mit einem Baseline-Hb < 10 g/dl.

<sup>3)</sup> Unadjustiertes RR.

<sup>4)</sup> Z-Test.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Hb: Hämoglobin; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MMB: Momelotinib; mSAS: modified Safety Analysis Set; RR: Relatives Risiko; RUX: Ruxolitinib; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis

### 3.5.2 Studie SIMPLIFY-2

Die Auswertungen zur Sicherheit während der 24-wöchigen Behandlungsphase der Studie SIMPLIFY-2 beziehen sich auf das mSAS (N = 105). Alle UE wurden innerhalb der Studienlaufzeit sowie bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation erhoben.

Angaben zur medianen Beobachtungsdauer für UE konnten nicht identifiziert werden. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen nicht wesentlich unterscheidet, weshalb die Angabe des Relativen Risikos (RR) als adäquat erscheint. Auch fehlen Angaben zur medianen Behandlungsdauer.

In Tabelle 43 ist die Zusammenfassung der UE zum vorliegenden Datenschnitt 25.06.2019 für die Studie SIMPLIFY-2 dargestellt. Auch in der Studie SIMPLIFY-2 zeigte sich für UE, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führten, ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von MMB.

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

*Tabelle 43: Ergebnisse der Nebenwirkungen – während der 24-wöchigen offenen Behandlungsphase; Studie SIMPLIFY-2, mSAS-Population (Datenschnitt: 25.06.2019)*

Studie SIMPLIFY-2 Personen mit mindestens einem ...	MMB <sup>1)</sup> N = 66 n (%)	BAT <sup>1)</sup> N = 39 n (%)	RR [95%-KI] <sup>2)</sup> ; p-Wert <sup>2)</sup>
UE (ergänzend dargestellt)	66 (100)	35 (89,7)	-
UE CTCAE-Grad <sup>3)</sup> ≥ 3	40 (60,6)	18 (46,2)	1,35 [0,91; 1,98]; 0,13
SUE	23 (34,8)	9 (23,1)	1,44 [0,74; 2,80]; 0,28
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	14 (21,2)	1 (2,6)	8,66 [1,16; 64,73]; 0,04

<sup>1)</sup> mSAS-Population umfasst Personen der ITT-Population mit einem Baseline-Hb < 10 g/dl.

<sup>2)</sup> Adjustiertes relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein), TSS zu Baseline (< 18, ≥ 18).

<sup>3)</sup> CTCAE Version 4.03.

Abkürzungen: BAT: beste verfügbare Therapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Hb: Hämoglobin; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MMB: Momelotinib; mSAS: modified Safety Analysis Set; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; TD: Transfusionsabhängigkeit; TSS: Gesamtsymptomscore; - : nicht berechenbar.

### Unerwünschte Ereignisse

UE jeglichen Schweregrads, die bei ≥ 10 % der Personen in mindestens einem Studienarm auftraten, sind in Tabelle 44 dargestellt. Ein adjustierter Schätzer konnte mangels Konvergenz des statistischen Modells nach Angaben im Dossier für einige SOC und PT nicht berechnet werden.

In der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von MMB gegenüber RUX.

*Tabelle 44: UE mit Inzidenz ≥ 10 % während der 24-wöchigen offenen Behandlungsphase in der Studie SIMPLIFY-2, mSAS-Population (Datenschnitt: 25.06.2019)*

Studie SIMPLIFY-2 MedDRA-Systemorganklasse <sup>1)</sup> Preferred Term	MMB <sup>2)</sup> N = 66 n (%)	BAT <sup>2)</sup> N = 39 n (%)	RR [95%-KI] <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>3)</sup>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>40 (60,6)</b>	<b>17 (43,6)</b>	<b>1,45 [0,97; 2,16]; 0,07</b>
Diarrhö	21 (31,8)	5 (12,8)	2,18 [0,88; 5,35]; 0,09
Übelkeit	12 (18,2)	3 (7,7)	2,93 [0,99; 8,67]; 0,05
Abdominalschmerzen	10 (15,2)	5 (12,8)	1,37 [0,53; 3,55]; 0,52
Dyspepsie	7 (10,6)	0	8,96 [0,53; 152,64] <sup>4)</sup> ; 0,13 <sup>5)</sup>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>34 (51,5)</b>	<b>16 (41,0)</b>	<b>1,24 [0,79; 1,95]; 0,34</b>
Infektion der oberen Atemwege	7 (10,6)	3 (7,7)	1,38 [0,38; 5,03] <sup>4)</sup> ; 0,24 <sup>5)</sup>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>33 (50,0)</b>	<b>20 (51,3)</b>	<b>0,99 [0,67; 1,46]; 0,94</b>
Asthenie	13 (19,7)	8 (20,5)	1,01 [0,48; 2,15]; 0,97
Fieber	11 (16,7)	3 (7,7)	2,17 [0,64; 7,29] <sup>4)</sup> ; 0,21 <sup>5)</sup>
Fatigue	10 (15,2)	7 (17,9)	0,93 [0,38; 2,30]; 0,88
Peripheres Ödem	8 (12,1)	5 (12,8)	1,02 [0,36; 2,92]; 0,97
Frühzeitiges Sättigungsgefühl	2 (3,0)	4 (10,3)	0,30 [0,06; 1,54] <sup>4)</sup> ; 0,15 <sup>5)</sup>

Studie SIMPLIFY-2 MedDRA-Systemorganklasse <sup>1)</sup> Preferred Term	MMB <sup>2)</sup> N = 66 n (%)	BAT <sup>2)</sup> N = 39 n (%)	RR [95%-KI] <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>3)</sup>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>32 (48,5)</b>	<b>8 (20,5)</b>	<b>2,39 [1,23; 4,67]; 0,01</b>
Schwindelgefühl	11 (16,7)	3 (7,7)	1,98 [0,59; 6,68]; 0,27
Kopfschmerzen	8 (12,1)	3 (7,7)	1,58 [0,45; 5,57]; 0,47
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>26 (39,4)</b>	<b>16 (41,0)</b>	<b>0,97 [0,60; 1,58]; 0,91</b>
Anämie	13 (19,7)	10 (25,6)	0,76 [0,38; 1,52]; 0,44
Thrombozytopenie	11 (16,7)	4 (10,3)	1,67 [0,53; 5,26]; 0,38
Neutropenie	7 (10,6)	1 (2,6)	4,14 [0,53; 32,38] <sup>4)</sup> ; 0,18 <sup>5)</sup>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>25 (37,9)</b>	<b>8 (20,5)</b>	<b>1,93 [0,95; 3,94]; 0,07</b>
Vitamin-B1-Mangel	7 (10,6)	1 (2,6)	4,14 [0,53; 32,38] <sup>4)</sup> ; 0,18 <sup>5)</sup>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>24 (36,4)</b>	<b>13 (33,3)</b>	<b>1,09 [0,63; 1,87]; 0,76</b>
Husten	9 (13,6)	4 (10,3)	1,32 [0,47; 3,73]; 0,60
Dyspnoe	8 (12,1)	6 (15,4)	0,88 [0,35; 2,25]; 0,79
Epistaxis	6 (9,1)	5 (12,8)	0,71 [0,22; 2,28]; 0,56
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	<b>22 (33,3)</b>	<b>11 (28,2)</b>	<b>1,22 [0,67; 2,23]; 0,52</b>
Pruritus	10 (15,2)	3 (7,7)	1,97 [0,58; 6,73] <sup>4)</sup> ; 0,28 <sup>5)</sup>
Hyperhidrose	2 (3,0)	4 (10,3)	0,30 [0,06; 1,54] <sup>4)</sup> ; 0,15 <sup>5)</sup>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>21 (31,8)</b>	<b>14 (35,9)</b>	<b>0,96 [0,55; 1,68]; 0,89</b>
Arthralgie	8 (12,1)	3 (7,7)	1,58 [0,44; 5,59] <sup>4)</sup> ; 0,48 <sup>5)</sup>
Schmerzen in den Extremitäten	3 (4,5)	4 (10,3)	0,51 [0,10; 2,52]; 0,41
Knochenschmerzen	2 (3,0)	4 (10,3)	0,30 [0,06; 1,54] <sup>4)</sup> ; 0,15 <sup>5)</sup>
<b>Untersuchungen</b>	<b>17 (25,8)</b>	<b>3 (7,7)</b>	<b>3,14 [0,95; 10,34]; 0,06</b>
Gewichtsverlust	7 (10,6)	1 (2,6)	4,14 [0,53; 32,38] <sup>4)</sup> ; 0,18 <sup>5)</sup>
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>9 (13,6)</b>	<b>2 (5,1)</b>	<b>2,66 [0,61; 11,68]<sup>4)</sup>; 0,20<sup>5)</sup></b>
<b>Herzkrankungen</b>	<b>8 (12,1)</b>	<b>5 (12,8)</b>	<b>0,97 [0,38; 2,51]; 0,96</b>
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>8 (12,1)</b>	<b>5 (12,8)</b>	<b>1,01 [0,36; 2,87]; 0,99</b>
<b>Augenerkrankungen</b>	<b>7 (10,6)</b>	<b>4 (10,3)</b>	<b>1,04 [0,34; 3,16]; 0,94</b>
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>7 (10,6)</b>	<b>4 (10,3)</b>	<b>1,00 [0,35; 2,87]; 1,00</b>
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	<b>7 (10,6)</b>	<b>4 (10,3)</b>	<b>1,03 [0,32; 3,31]<sup>4)</sup>; 0,95<sup>5)</sup></b>

<sup>1)</sup> MedDRA Version 22.0, CTCAE Version 4.03.

<sup>2)</sup> mSAS-Population umfasst Personen der ITT-Population mit einem Baseline-Hb < 10 g/dl.

<sup>3)</sup> Adjustiertes relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein), TSS zu Baseline (< 18, ≥ 18).

<sup>4)</sup> Unadjustiertes RR.

<sup>5)</sup> Z-Test.

Abkürzungen: BAT: beste verfügbare Therapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Hb: Hämoglobin; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MMB: Momelotinib; mSAS: modified Safety Analysis Set; RR: Relatives Risiko; TD: Transfusionsabhängigkeit; TSS: Gesamtsymptomscore; UE: Unerwünschtes Ereignis

### Schwere UE

Schwere UE, die bei  $\geq 5\%$  der Personen in mindestens einem Studienarm auftraten, sind in Tabelle 45 dargestellt. Ein adjustierter Schätzer konnte mangels Konvergenz des statistischen Modells nach Angaben im Dossier für einige SOC und PT nicht berechnet werden.

Es zeigte sich für kein SOC oder PT ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsarmen.

*Tabelle 45: Schwere UE (Grad 3 oder höher), die bei  $\geq 5\%$  der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term während der 24-wöchigen offenen Behandlungsphase in der Studie SIMPLIFY-2, mSAS-Population (Datenschnitt: 25.06.2019)*

Studie SIMPLIFY-2 MedDRA-Systemorganklasse <sup>1)</sup> Preferred Term	MMB <sup>2)</sup> N = 66 n (%)	BAT <sup>2)</sup> N = 39 n (%)	RR [95%-KI] <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>3)</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>18 (27,3)</b>	<b>12 (30,8)</b>	<b>0,89 [0,48; 1,65]; 0,72</b>
Anämie	12 (18,2)	9 (23,1)	0,81 [0,39; 1,68]; 0,57
Thrombozytopenie	6 (9,1)	2 (5,1)	1,66 [0,30; 9,21]; 0,56
Neutropenie	5 (7,6)	1 (2,6)	2,95 [0,36; 24,38] <sup>4)</sup> ; 0,31 <sup>5)</sup>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>9 (13,6)</b>	<b>4 (10,3)</b>	<b>1,32 [0,43; 4,07]; 0,63</b>
Sepsis	3 (4,5)	2 (5,1)	0,89 [0,15; 5,07] <sup>4)</sup> ; 0,89 <sup>5)</sup>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>8 (12,1)</b>	<b>1 (2,6)</b>	<b>4,73 [0,61; 36,39]<sup>4)</sup>; 0,14<sup>5)</sup></b>
Asthenie	4 (6,1)	1 (2,6)	2,36 [0,27; 20,40] <sup>4)</sup> ; 0,43 <sup>5)</sup>
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>6 (9,1)</b>	<b>2 (5,1)</b>	<b>1,77 [0,38; 8,36]<sup>4)</sup>; 0,47<sup>5)</sup></b>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>5 (7,6)</b>	<b>3 (7,7)</b>	<b>1,00 [0,29; 3,47]; 0,99</b>
Abdominalschmerzen	1 (1,5)	3 (7,7)	0,23 [0,03; 1,63]; 0,14
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>5 (7,6)</b>	<b>4 (10,3)</b>	<b>0,81 [0,21; 3,20]; 0,77</b>
Eisenüberladung	0	2 (5,1)	0,12 [0,01; 2,42] <sup>4)</sup> ; 0,17 <sup>5)</sup>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>5 (7,6)</b>	<b>1 (2,6)</b>	<b>2,95 [0,36; 24,38]<sup>4)</sup>; 0,31<sup>5)</sup></b>
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	<b>2 (3,0)</b>	<b>3 (7,7)</b>	<b>0,39 [0,07; 2,26]<sup>4)</sup>; 0,30<sup>5)</sup></b>

<sup>1)</sup> MedDRA-Version 22.0; CTCAE-Version 4.03.

<sup>2)</sup> mSAS-Population umfasst Personen der ITT-Population mit einem Baseline-Hb < 10 g/dl.

<sup>3)</sup> Adjustiertes relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein), TSS zu Baseline (<18,  $\geq 18$ ).

<sup>4)</sup> Unadjustiertes RR.

<sup>5)</sup> Z-Test.

Abkürzungen: BAT: beste verfügbare Therapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Hb: Hämoglobin; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MMB: Momelotinib; mSAS: modified Safety Analysis Set; RR: Relatives Risiko; TD: Transfusionsabhängigkeit; TSS: Gesamtsymptomscore; UE: Unerwünschtes Ereignis

### Schwerwiegende UE

Schwerwiegende UE, die bei  $\geq 5\%$  der Personen in mindestens einem Studienarm auftraten, sind in Tabelle 46 dargestellt. Ein adjustierter Schätzer konnte mangels Konvergenz des statistischen Modells nach Angaben im Dossier für einige SOC und PT nicht berechnet werden.

**Tabelle 46: Schwerwiegende UE, die bei  $\geq 5\%$  der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term während der 24-wöchigen offenen Behandlungsphase in der Studie SIMPLIFY-2, mSAS (Datenschnitt: 25.06.2019)**

Studie SIMPLIFY-2 MedDRA-Systemorganklasse <sup>1)</sup> Preferred Term	MMB <sup>2)</sup> N = 66 n (%)	BAT <sup>2)</sup> N = 39 n (%)	RR [95%-KI] <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>3)</sup>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>8 (12,1)</b>	<b>5 (12,8)</b>	<b>0,93 [0,31; 2,75]; 0,89</b>
Sepsis	2 (3,0)	2 (5,1)	0,59 [0,09; 4,03] <sup>4)</sup> ; 0,59 <sup>5)</sup>
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>5 (7,6)</b>	<b>1 (2,6)</b>	<b>2,95 [0,36; 24,38]<sup>4)</sup>; 0,31<sup>5)</sup></b>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>5 (7,6)</b>	<b>2 (5,1)</b>	<b>1,43 [0,33; 6,30]; 0,63</b>
Abdominalschmerz	0	2 (5,1)	0,12 [0,01; 2,42] <sup>4)</sup> ; 0,17 <sup>5)</sup>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>4 (6,1)</b>	<b>1 (2,6)</b>	<b>2,36 [0,27; 20,40]<sup>4)</sup>; 0,43<sup>5)</sup></b>

<sup>1)</sup> MedDRA-Version 22.0; CTCAE-Version 4.03.

<sup>2)</sup> mSAS-Population umfasst Personen der ITT-Population mit einem Baseline-Hb < 10 g/dl.

<sup>3)</sup> Adjustiertes relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein), TSS zu Baseline (< 18,  $\geq 18$ ).

<sup>4)</sup> Unadjustiertes RR.

<sup>5)</sup> Z-Test.

Abkürzungen: BAT: beste verfügbare Therapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Hb: Hämoglobin; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MMB: Momelotinib; mSAS: modified Safety Analysis Set; RR: Relatives Risiko; TD: Transfusionsabhängigkeit; TSS: Gesamtsymptomscore; UE: Unerwünschtes Ereignis

### Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

A priori wurden folgende AESI präspezifiziert: Periphere Neuropathie (SMQ), Periphere Neuropathie, die zum Abbruch der Studienmedikation führt (SMQ), Nicht-hämatologische Ereignisse (MedDRA), Katarakt (MedDRA) und Effekt der ersten Dosis. Ein adjustierter Schätzer konnte mangels Konvergenz des statistischen Modells nach Angaben im Dossier für einige SOC und PT nicht berechnet werden. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 47 dargestellt.

**Tabelle 47: UE von besonderem Interesse während der 24-wöchigen offenen Behandlungsphase in der Studie SIMPLIFY-2, mSAS-Population (Datenschnitt: 25.06.2019)**

Studie SIMPLIFY-2 MedDRA-Systemorganklasse <sup>1)</sup> Preferred Term	MMB <sup>2)</sup> N = 66 n (%)	BAT <sup>2)</sup> N = 39 n (%)	RR [95%-KI] <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>3)</sup>
<b>Periphere Neuropathie (SMQ)</b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	7 (10,6)	0	8,96 [0,53; 152,64] <sup>4)</sup> ; 0,13 <sup>5)</sup>
Schwere UE (Grad $\geq 3$ )	0	0	-
SUE	-	-	-
<b>Periphere Neuropathie (SMQ), die zum Abbruch der Studienmedikation führt</b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	1 (1,5)	0	1,79 [0,07; 42,92] <sup>4)</sup> ; 0,72 <sup>5)</sup>
Schwere UE (Grad $\geq 3$ )	0	0	-
SUE	-	-	-
<b>Nicht-hämatologische Ereignisse MST</b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	65 (98,5)	34 (87,2)	1,12 [0,99; 1,28]; 0,08

Studie SIMPLIFY-2 MedDRA-Systemorganklasse <sup>1)</sup> Preferred Term	MMB <sup>2)</sup> N = 66 n (%)	BAT <sup>2)</sup> N = 39 n (%)	RR [95%-KI] <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>3)</sup>
Schwere UE (Grad ≥ 3)	30 (45,5)	14 (35,9)	1,31 [0,80; 2,13]; 0,29
SUE	21 (31,8)	9 (23,1)	1,32 [0,67; 2,60]; 0,42
<b>Katarakt MST</b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	3 (4,5)	0	4,18 [0,22; 78,83] <sup>4)</sup> ; 0,34 <sup>5)</sup>
Schwere UE (Grad ≥ 3)	-	-	-
SUE	-	-	-
<b>Effekt der ersten Dosis</b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	1 (1,5)	0	1,79 [0,07; 42,92] <sup>4)</sup> ; 0,72 <sup>5)</sup>
Schwere UE (Grad ≥ 3)	-	-	-
SUE	-	-	-

<sup>1)</sup> MedDRA-Version 22.0; CTCAE-Version 4.03.

<sup>2)</sup> mSAS-Population umfasst Personen der ITT-Population mit einem Baseline-Hb < 10 g/dl.

<sup>3)</sup> Adjustiertes relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein), TSS zu Baseline (< 18, ≥ 18).

<sup>4)</sup> Unadjustiertes RR

<sup>5)</sup> Z-Test.

Abkürzungen: BAT: beste verfügbare Therapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Hb: Hämoglobin; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MMB: Momelotinib; mSAS: modified Safety Analysis Set; RR: Relatives Risiko; SMQ: Standardized MedDRA Queries; (S)UE: (Schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; TD: Transfusionsabhängigkeit; TSS: Gesamtsymptomscore; -: nicht berechenbar.

### 3.5.3 Studie MOMENTUM

Die Auswertungen zur Sicherheit während der 24-wöchigen verblindeten Behandlungsphase der Studie MOMENTUM beziehen sich auf das SAS (N = 195). Alle UE wurden innerhalb der Studienlaufzeit sowie bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation erhoben.

Die mediane Behandlungsdauer war in beiden Behandlungsarmen in etwa gleich (24 vs. 23,7 Wochen). Angaben zur medianen Beobachtungsdauer liegen nicht vor. In Tabelle 48 ist die Zusammenfassung der UE zum vorliegenden Datenschnitt 03.12.2021 für die Studie MOMENTUM dargestellt.

Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung in den beobachteten UE enthalten sind. Zudem liegen nur unadjustierte Effektschätzer vor. Eine Begründung hierfür liegt nicht vor.

*Tabelle 48: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der 24-wöchigen verblindeten Behandlungsphase; Studie MOMENTUM, SAS-Population (Datenschnitt: 03.12.2021)*

Studie MOMENTUM Personen mit mindestens einem ...	MMB <sup>1)</sup> N = 130 n (%)	DAN <sup>1)</sup> N = 65 n (%)	RR [95%-KI] <sup>2)</sup> ; p-Wert <sup>3)</sup>
UE (ergänzend dargestellt)	122 (93,8)	62 (95,4)	-
UE CTCAE-Grad ≥ 3 <sup>4)</sup>	70 (53,8)	42 (64,6)	0,83 [0,66; 1,06]; 0,14
SUE	45 (34,6)	26 (40,0)	0,87 [0,59; 1,27]; 0,46

<b>Studie MOMENTUM Personen mit mindestens einem ...</b>	<b>MMB<sup>1)</sup> N = 130 n (%)</b>	<b>DAN<sup>1)</sup> N = 65 n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]<sup>2)</sup>; p-Wert<sup>3)</sup></b>
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	23 (17,7)	15 (23,1)	0,77 [0,43; 1,37]; 0,37

<sup>1)</sup> SAS umfasst alle Personen der ITT-Population, die mind. eine Studienmedikation erhalten haben und einen Baseline-Hb < 10 g/dl aufweisen.

<sup>2)</sup> Unadjustiertes RR.

<sup>3)</sup> Z-Test.

<sup>4)</sup> CTCAE-Version 5.0.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DAN: Danazol; Hb: Hämoglobin; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MMB: Momelotinib; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis

### Unerwünschte Ereignisse

UE jeglichen Schweregrads, die bei  $\geq 10\%$  der Personen in mindestens einem Studienarm auftraten, sind in Tabelle 49 dargestellt.

In der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von MMB gegenüber DAN. Demgegenüber zeigte sich im PT „Diarrhö“ ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von MMB gegenüber DAN.

*Tabelle 49: UE mit Inzidenz  $\geq 10\%$  während der 24-wöchigen verblindeten Behandlungsphase in der Studie MOMENTUM, SAS-Population (Datenschnitt: 03.12.2021)*

<b>Studie MOMENTUM MedDRA-Systemorganklasse<sup>1)</sup> Preferred Term</b>	<b>MMB<sup>2)</sup> N = 130 n (%)</b>	<b>DAN<sup>2)</sup> N = 65 n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]<sup>3)</sup>; p-Wert<sup>4)</sup></b>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>43 (33,1)</b>	<b>21 (32,3)</b>	<b>1,02 [0,67; 1,57]; 0,91</b>
Anämie	15 (11,5)	10 (15,4)	0,75 [0,36; 1,58]; 0,45
Thrombozytopenie	29 (22,3)	7 (10,8)	2,07 [0,96; 4,47]; 0,06
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>12 (9,2)</b>	<b>9 (13,8)</b>	<b>0,67 [0,30; 1,50] 0,33</b>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>72 (55,4)</b>	<b>29 (44,6)</b>	<b>1,24 [0,91; 1,70]; 0,17</b>
Diarrhö	29 (22,3)	6 (9,2)	2,42 [1,06; 5,53]; 0,04
Übelkeit	21 (16,2)	6 (9,2)	1,75 [0,74; 4,12]; 0,20
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>50 (38,5)</b>	<b>29 (44,6)</b>	<b>0,86 [0,61; 1,22]; 0,40</b>
Asthenie	17 (13,1)	6 (9,2)	1,42 [0,59; 3,42]; 0,44
Fatigue	8 (6,2)	7 (10,8)	0,57 [0,22; 1,51]; 0,26
Peripheres Ödem	10 (7,7)	9 (13,8)	0,56 [0,24; 1,30]; 0,18
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>44 (33,8)</b>	<b>23 (35,4)</b>	<b>0,96 [0,64; 1,44]; 0,83</b>
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>19 (14,6)</b>	<b>10 (15,4)</b>	<b>0,95 [0,47; 1,92]; 0,89</b>
<b>Untersuchungen</b>	<b>41 (31,5)</b>	<b>22 (33,8)</b>	<b>0,93 [0,61; 1,42]; 0,74</b>
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	10 (7,7)	0	10,58 [0,63; 177,79]; 0,10
Kreatinin im Blut erhöht	10 (7,7)	10 (15,4)	0,50 [0,22; 1,14]; 0,10
Gewichtsverlust	14 (10,8)	4 (6,2)	1,75 [0,60; 5,10]; 0,31
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>41 (31,5)</b>	<b>28 (43,1)</b>	<b>0,73 [0,50; 1,07]; 0,11</b>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>22 (16,9)</b>	<b>11 (16,9)</b>	<b>1,00 [0,52; 1,93]; &gt; 0,99</b>

Studie MOMENTUM MedDRA-Systemorganklasse <sup>1)</sup> Preferred Term	MMB <sup>2)</sup> N = 130 n (%)	DAN <sup>2)</sup> N = 65 n (%)	RR [95%-KI] <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup>
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	<b>8 (6,2)</b>	<b>7 (10,8)</b>	<b>0,57 [0,22; 1,51]; 0,26</b>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>42 (32,3)</b>	<b>12 (18,5)</b>	<b>1,75 [0,99; 3,09]; 0,05</b>
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>9 (6,9)</b>	<b>10 (15,4)</b>	<b>0,45 [0,19; 1,05]; 0,07</b>
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>16 (12,3)</b>	<b>17 (26,2)</b>	<b>0,47 [0,25; 0,87]; 0,02</b>
Akute Nierenschädigung	6 (4,6)	8 (12,3)	0,38 [0,14; 1,04]; 0,06
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>36 (27,7)</b>	<b>20 (30,8)</b>	<b>0,90 [0,57; 1,42]; 0,65</b>
Dyspnoe	10 (7,7)	9 (13,8)	0,56 [0,24; 1,30]; 0,18
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	<b>30 (23,1)</b>	<b>17 (26,2)</b>	<b>0,88 [0,53; 1,48]; 0,63</b>
Pruritus	14 (10,8)	7 (10,8)	1,00 [0,42; 2,36]; > 0,999
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>20 (15,4)</b>	<b>11 (16,9)</b>	<b>0,91 [0,46; 1,78]; 0,78</b>

<sup>1)</sup> MedDRA-Version 24.0; CTCAE-Version 5.0.

<sup>2)</sup> SAS umfasst alle Personen der ITT-Population, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben und einen Baseline-Hb < 10 g/dl aufweisen.

<sup>3)</sup> Unadjustiertes RR.

<sup>4)</sup> Z-Test.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DAN: Danazol; Hb: Hämoglobin; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MMB: Momelotinib; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

### Schwere UE

Schwere UE, die bei  $\geq 5\%$  der Personen in mindestens einem Studienarm auftraten, sind in Tabelle 50 dargestellt.

In der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ und im PT „Pneumonie“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von MMB gegenüber DAN.

*Tabelle 50: Schwere UE (Grad 3 oder höher), die bei  $\geq 5\%$  der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term während der 24-wöchigen verblindeten Behandlungsphase in der Studie MOMENTUM, SAS-Population (Datenschnitt: 03.12.2021)*

Studie MOMENTUM MedDRA-Systemorganklasse <sup>1)</sup> Preferred Term	MMB <sup>2)</sup> N = 130 n (%)	DAN <sup>2)</sup> N = 65 n (%)	RR [95%-KI] <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>34 (26,2)</b>	<b>16 (24,6)</b>	<b>1,06 [0,64; 1,78]; 0,82</b>
Anämie	10 (7,7)	7 (10,8)	0,71 [0,28; 1,79]; 0,47
Thrombozytopenie	22 (16,9)	5 (7,7)	2,20 [0,87; 5,54]; 0,10
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>10 (7,7)</b>	<b>7 (10,8)</b>	<b>0,71 [0,28; 1,79]; 0,47</b>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>9 (6,9)</b>	<b>8 (12,3)</b>	<b>0,56 [0,23; 1,39]; 0,21</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>20 (15,4)</b>	<b>11 (16,9)</b>	<b>0,91 [0,46; 1,78]; 0,78</b>
Pneumonie	3 (2,3)	6 (9,2)	0,25 [0,06; 0,97]; 0,045
<b>Untersuchungen</b>	<b>15 (11,5)</b>	<b>11 (16,9)</b>	<b>0,68 [0,33; 1,40]; 0,30</b>
Thrombozytenzahl vermindert	7 (5,4)	3 (4,6)	1,17 [0,31; 4,36]; 0,82

Studie <b>MOMENTUM</b> MedDRA-Systemorganklasse <sup>1)</sup> Preferred Term	MMB <sup>2)</sup> N = 130 n (%)	DAN <sup>2)</sup> N = 65 n (%)	RR [95%-KI] <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>9 (6,9)</b>	<b>10 (15,4)</b>	<b>0,45 [0,19; 1,05]; 0,07</b>
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>6 (4,6)</b>	<b>9 (13,8)</b>	<b>0,33 [0,12; 0,90]; 0,03</b>
Akute Nierenschädigung	4 (3,1)	6 (9,2)	0,33 [0,10; 1,14]; 0,08
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>8 (6,2)</b>	<b>3 (4,6)</b>	<b>1,33 [0,37; 4,86]; 0,66</b>

<sup>1)</sup> MedDRA-Version 24.0; CTCAE-Version 5.0.

<sup>2)</sup> SAS umfasst alle Personen der ITT-Population, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben und einen Baseline-Hb < 10 g/dl aufweisen.

<sup>3)</sup> Unadjustiertes RR.

<sup>4)</sup> Z-Test.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DAN: Danazol; Hb: Hämoglobin; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MMB: Momelotinib; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

### Schwerwiegende UE

SUE, die bei  $\geq 5\%$  der Personen in mindestens einem Studienarm auftraten, sind in Tabelle 51 dargestellt. Im PT „Pneumonie“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von MMB gegenüber DAN.

*Tabelle 51: Schwerwiegende UE, die bei  $\geq 5\%$  der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term während der 24-wöchigen verblindeten Behandlungsphase in der Studie MOMENTUM, SAS-Population (Datenschnitt: 03.12.2021)*

Studie <b>MOMENTUM</b> MedDRA-Systemorganklasse <sup>1)</sup> Preferred Term	MMB <sup>2)</sup> N = 130 n (%)	DAN <sup>2)</sup> N = 65 n (%)	RR [95%-KI] <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>9 (6,9)</b>	<b>6 (9,2)</b>	<b>0,75 [0,28; 2,02]; 0,57</b>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>7 (5,4)</b>	<b>0</b>	<b>7,56 [0,44; 130,31]; 0,16</b>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>6 (4,6)</b>	<b>5 (7,7)</b>	<b>0,60 [0,19; 1,89]; 0,38</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>20 (15,4)</b>	<b>11 (16,9)</b>	<b>0,91 [0,46; 1,78]; 0,78</b>
Pneumonie	3 (2,3)	6 (9,2)	0,25 [0,06; 0,97]; 0,045
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	<b>6 (4,6)</b>	<b>4 (6,2)</b>	<b>0,75 [0,22; 2,56]; 0,65</b>
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>6 (4,6)</b>	<b>4 (6,2)</b>	<b>0,75 [0,22; 2,56]; 0,65</b>

<sup>1)</sup> MedDRA-Version 24.0; CTCAE-Version 5.0.

<sup>2)</sup> SAS umfasst alle Personen der ITT-Population, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben und einen Baseline-Hb < 10 g/dl aufweisen.

<sup>3)</sup> Unadjustiertes RR.

<sup>4)</sup> Z-Test.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DAN: Danazol; Hb: Hämoglobin; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MMB: Momelotinib; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

### Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Für die Studie MOMENTUM wurden keine AESI präspezifiziert.

## 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

### 4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Momelotinib

Gemäß Zulassung wird Momelotinib (Omjjara®) angewendet zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patientinnen und 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-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden. Die gemäß Fachinformation empfohlene orale Dosierung von Momelotinib beträgt 200 mg pro Tag [8].

Grundlage der Nutzenbewertung sind die Studien SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2 und MOMENTUM. Alle 3 Studien schließen Patientinnen und Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia-Vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller Thrombozythämie-Myelofibrose ein. Gemäß Einschlusskriterien mussten alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der 3 Studien eine Splenomegalie aufweisen. Das Vorliegen von Symptomen (gemessen anhand des MFSAF-TSS von  $\geq 10$  Punkten) war nur in der Studie MOMENTUM ein Einschlusskriterium. Teilnehmende der Studie SIMPLIFY-1 waren nicht mit einem Januskinase-Inhibitor vorbehandelt, während alle Teilnehmenden der Studien SIMPLIFY-2 und MOMENTUM eine Vorbehandlung mit Ruxolitinib (und Fedratinib, jedoch ausschließlich in der Studie MOMENTUM) erhalten hatten. Die Studie MOMENTUM schloss obligatorisch Personen mit einer Anämie ein. Anämie war dabei definiert als ein Hb-Wert  $< 10$  g/dl. Bei Personen, die in den letzten 28 Tagen vor dem Screening eine Transfusion erhalten hatten, wurde der vor der Transfusion gemessene Hb-Wert verwendet, ansonsten der zum Zeitpunkt des Screenings gemessene Hb-Wert. In den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 lag keine Eingrenzung der Studienteilnehmenden auf anämische Personen durch die Einschlusskriterien vor. Daher wurde vom pU post hoc eine Teilpopulation für Personen mit einem Hb-Wert  $< 10$  g/dl gebildet, um die Studienpopulation auf das zugelassene Anwendungsgebiet zuzuschneiden. Die Unterschreitung des Hb-Grenzwerts von 10 g/dl wurde dabei unabhängig von möglichen zuvor verabreichten Transfusionen angewendet. Ein Vergleich der Anzahl an Personen, welche in den Studien als transfusionsabhängig definiert wurden, zwischen der Gesamtpopulation (ITT) und der Teilpopulation mit einem Hb  $< 10$  g/dl (mITT) in der Studie SIMPLIFY-1 zeigt, dass in der ITT 13 Personen (3 % der ITT) mehr als transfusionsabhängig klassifiziert wurden als in der mITT. In der Studie SIMPLIFY-2 war dies nur eine Person ( $< 1$  % der ITT). Bei transfusionsabhängigen Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet wird das Vorliegen einer chronischen Anämie als wahrscheinlich angenommen. Folglich ist davon auszugehen, dass in den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 eine kleine Anzahl an Personen mit einer Anämie eingeschlossen war, die nicht in die für die Nutzenbewertung vorgelegte Auswertung eingeschlossen wurde, aber trotzdem dem zugelassenen Anwendungsgebiet entspricht. Da dieser Anteil jedoch klein zu sein scheint und keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Auswahl der Analysepopulation vorliegen (die Teilpopulation Hb  $< 10$  g/dl wurde ebenfalls von der European Medicines Agency (EMA) für Wirksamkeitsanalysen herangezogen [5] und das Anwendungsgebiet auf Basis dieser Analysen festgelegt), werden die vorgelegten Analysen der mITT-Population für die Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 trotz dieser Limitationen zur Nutzenbewertung herangezogen.

In alle Studien wurden ausschließlich Personen mit Hochrisiko- oder Intermediärrisiko 2-MF gemäß IPSS oder Intermediärrisiko 1-MF gemäß DIPSS (oder DIPSS-plus in MOMENTUM) eingeschlossen. Im Anwendungsgebiet besteht eine solche Einschränkung nicht, sodass grundsätzlich vom Anwendungsgebiet auch Patientinnen und Patienten, die ein Niedrigrisiko aufweisen, umfasst sind, für die im Dossier keine Daten vorgelegt wurden.

Als Komparator wurde in der Studie SIMPLIFY-1 (JAKi-naive Personen) RUX eingesetzt. Die in der Studie verwendete Anfangsdosis von RUX und die Richtlinien zur Dosisanpassung stimmen weitgehend mit der Fachinformation von RUX überein. Die Studie wurde größtenteils in Europa (58 % Westeuropa, 34 % Osteuropa) durchgeführt. Für die Studie SIMPLIFY-1 wird insgesamt von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Die Studien SIMPLIFY-2 und MOMENTUM wurden in Nordamerika und Europa durchgeführt. Bei den mit RUX vorbehandelten Personen der Studie SIMPLIFY-2 wurde die Vergleichstherapie als „best-verfügbare Therapie“ (BAT) bezeichnet. Häufige im Rahmen der BAT eingesetzte Wirkstoffe waren RUX (89,7 %), Hydroxyurea (15,4 %) und Prednisolon (10,3 %). Die Therapie konnte während der Studie jederzeit geändert werden. Insgesamt wird von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Für die Studie MOMENTUM, die ebenfalls mit JAKi-vorbehandelte Personen umfasste, wurde Danazol als Komparator eingesetzt. Danazol ist in Deutschland im Anwendungsgebiet nicht zugelassen und derzeit nicht verfügbar, könnte aber potentiell über Importe in Deutschland eingesetzt werden. Der Stellenwert von Danazol im Anwendungsgebiet ist unklar, weshalb die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie MOMENTUM auf den deutschen Versorgungskontext als unklar eingeschätzt wird.

## **4.2 Design und Methodik der Studie**

### **4.2.1 Studie SIMPLIFY-1**

#### **Studiendesign**

SIMPLIFY-1 ist eine doppelblinde, randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie bei Erwachsenen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die zuvor keinen JAK-Inhibitor erhalten hatten, zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Momelotinib gegenüber RUX.

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. Aufgrund der fehlenden Kontrolle in der Open-Label-Behandlungsphase basiert die Nutzenbewertung ausschließlich auf der 24-wöchigen randomisierten, kontrollierten und verblindeten Behandlungsphase.

#### **Studienpopulation**

Die Studienpopulation der Studie SIMPLIFY-1 umfasst nicht-vorbehandelte Erwachsene mit Myelofibrose und einer Splenomegalie. In die Studie wurden insgesamt 432 Personen eingeschlossen und randomisiert (ITT-Population). Um die Studienpopulation auf das Anwendungsgebiet einzugrenzen, das Personen mit einer moderaten oder schweren Anämie umfasst, wurde post hoc eine mITT-Population definiert, welche Personen mit einem Hb-Wert < 10 g/dl bildet und zur Nutzenbewertung herangezogen wird. Limitationen dieses Vorgehens sind im Abschnitt 4.1 beschrieben.

Die mITT-Population umfasst 180 Personen (entspricht 42 % der ITT-Population), davon hatten im MMB-Arm 19 % eine Post-ET-MF, 13 % eine Post-PV-MF und 69 % eine PMF und im RUX-Arm 30 % eine Post-ET-MF, 13 % eine Post-PV-MF und 57 % eine PMF. Folglich war der Anteil an Personen mit PMF im MMB-Arm > 10 % höher als im RUX-Arm und der Anteil an Post-ET-MF > 10 % niedriger. Unterschiede von 15 % oder mehr zwischen den Behandlungsarmen zu Baseline gab es bezüglich des Vorhandenseins einer JAK2V617F-Mutation (MMB: 45 %; RUX:

60 %) und der Transfusionsfreiheit (MMB:35%; RUX: 53%). Diese Unterschiede zwischen den Studienarmen der mITT-Population sind deutlich ausgeprägter als in der ITT-Population.

### **Studienmedikation**

Alle Personen der mITT-Population erhielten die vorgesehene Studienmedikation. Diese umfasste im Interventionsarm MMB und im Kontrollarm RUX. Die 24-wöchige Behandlung schlossen etwa 84 % der mITT im MMB-Arm und 93 % im RUX-Arm ab. Wesentliche Unterschiede in den Gründen für den vorzeitigen Studienabbruch zeigen sich aufgrund von unerwünschten Ereignissen, welche häufiger im MMB-Arm auftraten (MMB: 9 %; RUX: 4 %). Angaben zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer sowie zu Dosisanpassungen und Dosisunterbrechungen konnten in den vorgelegten Unterlagen für die mITT-Population nicht identifiziert werden. Im European Public Assessment Report (EPAR) wird auf häufige durch das Protokoll vorgeschriebene Dosisanpassungen von RUX und die Erfahrung des Prüfpersonals mit RUX hingewiesen. Diese können zu einer unbeabsichtigten Entblindung bei der Endpunkterhebung (insbesondere der subjektiven Endpunkte) führen.

### **Bewertung der Validität und Aussagekraft der Studie und Verzerrungspotential**

Aufgrund der Eingrenzung des Anwendungsgebietes auf Personen mit einer Anämie basiert die Nutzenbewertung nicht auf der gesamten Studie SIMPLIFY-1, sondern lediglich auf einer Teilpopulation (mITT) der Studie. Da die Randomisierung nicht für diese Teilpopulation erfolgte, kann nicht mehr von einer adäquaten Gleichverteilung der Confounder ausgegangen werden. Der Anteil an Personen, die aus der ITT in die mITT eingeschlossen wurden, war in beiden Armen annähernd gleich (MMB: 40 %; RUX: 44 %). Jedoch zeigten sich in einigen möglicherweise prognostisch relevanten Faktoren (Krankheitstyp, Transfusionsfreiheit) größere Imbalancen, welche in der ITT-Population nicht so ausgeprägt waren, sodass insgesamt nicht von einer Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen ausgegangen werden kann. Weitere Verzerrungen ergeben sich auf Studienebene aus den unterschiedlichen Häufigkeiten im vorzeitigen Abbruch der Studie und einer möglichen unbeabsichtigten Entblindung aufgrund von häufigen Dosisanpassungen und Erfahrungen des Prüfpersonals mit RUX. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird daher als hoch bewertet.

Insgesamt ist die Aussagekraft der Daten für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens eingeschränkt.

## **4.2.2 Studie SIMPLIFY-2**

### **Studiendesign**

SIMPLIFY-2 war eine randomisierte, offene Phase-III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von MMB im Vergleich zu BAT bei Personen mit PMF oder Post-PV/ET-MF, deren aktuelle oder vorherige Behandlung mit RUX mit der Notwendigkeit für Erythrozyten-Transfusionen, einer Anämie, Thrombozytopenie und/oder Hämatomen verbunden war. Die Studie besteht aus einer 24-wöchigen randomisierten, kontrollierten Behandlungsphase. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1. Nach Abschluss der randomisierten Behandlungsphase konnten alle Personen während der verlängerten Behandlungsphase (bis zu 168 Wochen) MMB für die Dauer der Studie erhalten. Aufgrund der fehlenden Kontrolle in der verlängerten Behandlungsphase basiert die Nutzenbewertung ausschließlich auf der 24-wöchigen randomisierten, kontrollierten und unverblindeten Behandlungsphase.

## Studienpopulation

Die Studienpopulation der Studie SIMPLIFY-2 umfasst Erwachsene mit Myelofibrose und einer Splenomegalie, deren aktuelle oder vorherige Behandlung mit RUX mit der Notwendigkeit von Erythrozyten-Transfusionen, einer Anämie, Thrombozytopenie und/oder Hämatomen verbunden war. Die vorherige Behandlung mit RUX sollte mindestens 28 Tage andauert haben und musste im Kontrollarm nicht beendet werden. In die Studie SIMPLIFY-2 wurden insgesamt 156 Personen eingeschlossen und randomisiert (ITT-Population). Um die Studienpopulation auf das Anwendungsgebiet einzugrenzen, das Personen mit einer moderaten oder schweren Anämie umfasst, wurde post hoc eine mITT-Population mit Personen mit einem Hb-Wert < 10 g/dl gebildet und zur Nutzenbewertung herangezogen. Limitationen dieses Vorgehens sind im Abschnitt 4.1 beschrieben.

Die mITT-Population umfasst 105 Personen (entspricht 67 % der ITT), davon hatten im MMB-Arm 20 % eine Post-ET-MF, 12 % eine Post-PV-MF und 68 % eine PMF und im BAT-Arm 21 % eine Post-ET-MF, 21 % eine Post-PV-MF und 59 % eine PMF. Deutliche Imbalancen zeigen sich zu Baseline für das Geschlecht (männlich, MMB: 79 %, BAT: 46 %) und die Region. Während im MMB-Arm 44 % der mITT in Nordamerika behandelt wurden und 56 % in Europa, waren es im BAT-Arm 18 % in Nordamerika und 82 % in Europa. Desweiteren liegen Imbalancen bezüglich der zytogenetischen Bewertung (normal: MMB: 41 %; BAT: 28 %), Transfusionsabhängigkeit (MMB: 79 %, BAT: 64 %), Transfusionen während vorangegangener RUX-Behandlung (MMB: 67 %; BAT: 85 %), Dosisanpassungen während vorangegangener RUX-Behandlung (MMB: 53 %, BAT: 33 %); Anämie CTCAE-Grad  $\geq 3$  während der vorangegangenen RUX-Behandlung (MMB: 41 %; BAT: 21 %) sowie der Thrombozytenzahl (Median (min; max): MMB: 126 (32; 777); BAT: 91 (28; 509)) vor. Die Unterschiede für die Merkmale Geschlecht, Region, zytogenetische Bewertung und Transfusionsabhängigkeit zwischen den Studienarmen der mITT-Population sind deutlich ausgeprägter als in der ITT-Population.

## Studienmedikation

Alle Personen der mITT erhielten die vorgesehene Studienmedikation. Diese umfasste im Interventionsarm MMB und im Kontrollarm BAT. BAT (beste verfügbare Therapie) wurde nach dem Ermessen des Prüfpersonals verabreicht und konnte in der Behandlungsphase angepasst werden. Häufige im Rahmen der BAT eingesetzte Wirkstoffe waren RUX (89,7 %), Hydroxyurea (15,4 %) und Prednisolon (10,3 %). Gemäß Einschlusskriterien war die Behandlung mit RUX jedoch mit einer Anämie oder Thrombozytopenie verbunden. Zu Baseline hatten bereits 33 % des Kontrollarms eine niedrigere als die empfohlene Dosis von RUX aufgrund aufgetretener Toxizität.

Die 24-wöchige Behandlung schlossen 74 % der mITT im Momelotinib-Arm und 79 % im BAT-Arm ab. Gründe für den Abbruch der 24-wöchigen Studienphase im MMB-Arm waren UE (8 %), Tod (3 %), Entscheidung des Patienten / der Patientin (11 %) und Fortschreiten der Erkrankung (5 %). Gründe im BAT-Arm waren Tod (10 %), Entscheidung des Prüfpersonals (3 %), Entscheidung des Patienten / der Patientin (5 %) und Fortschreiten der Erkrankung (3 %).

Angaben zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer sowie zu Dosisanpassungen und -unterbrechungen konnten in den vorgelegten Unterlagen für die mITT-Population nicht identifiziert werden.

## Bewertung der Validität und Aussagekraft der Studie und Verzerrungspotential

Auch für die Studie SIMPLIFY-2 erfolgte durch die Eingrenzung der Studienpopulation auf das Anwendungsgebiet die Randomisierung nicht für diese Teilpopulation und damit keine adäquate Confounderkontrolle. Der Anteil an ausgeschlossenen Personen unterschied sich

zwischen den Studienarmen um mehr als 10 % (36,5 % vs. 25,0 %). Weiterhin zeigten sich Imbalancen in einigen möglicherweise prognostisch relevanten Baseline-Charakteristika (Transfusionsabhängigkeit und zytogenetische Bewertung), welche in der ITT-Population nicht so ausgeprägt waren, sodass insgesamt nicht von einer Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen ausgegangen werden kann. Bei der Studie SIMPLIFY-2 handelt es sich um eine offene Studie. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch bewertet.

Insgesamt ist die Aussagekraft der Daten für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens eingeschränkt.

### **4.2.3 Studie MOMENTUM**

#### **Studiendesign**

MOMENTUM war eine doppelblinde, 2:1 randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie bei Erwachsenen mit Myelofibrose, die zuvor einen JAK-Inhibitor erhalten hatten, um die Wirksamkeit und Sicherheit von MMB gegenüber Danazol zu untersuchen. 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 MMB erhalten konnten. Aufgrund der fehlenden Kontrolle in der Open-Label-Behandlungsphase basiert die Nutzenbewertung ausschließlich auf der 24-wöchigen randomisierten, kontrollierten und verblindeten Behandlungsphase.

#### **Studienpopulation**

Die Studienpopulation der Studie MOMENTUM umfasst mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelte Erwachsene mit Myelofibrose und einer Splenomegalie sowie Symptomen (gemessen anhand des MFSAF-TSS von  $\geq 10$  Punkten). Alle Personen hatten RUX erhalten und 4,6 % der Personen hatten auch Fedratinib erhalten. Die vorherige Behandlung mit einem JAK-Inhibitor dauerte  $\geq 90$  Tage oder  $\geq 28$  Tage, wenn die Therapie wegen der Notwendigkeit von Erythrozyten-Transfusionen oder aufgrund von Thrombozytopenie, Anämie oder Hämatomen Grad 3 oder 4 unterbrochen wurde.

Die ITT umfasst 195 Personen (MMB: 130; DAN: 65), davon hatten im Momelotinib-Arm 19 % eine Post-ET-MF, 21 % eine Post-PV-MF und 60 % eine PMF und im DAN-Arm 12 % eine Post-ET-MF, 17 % eine Post-PV-MF und 71 % eine PMF. Damit ist der Anteil an Patientinnen und Patienten mit PMF im Kontrollarm 11 % höher als im Interventionsarm. Weitere Imbalancen zeigten sich im DIPSS mit einem höheren Anteil an Personen mit hohem Risiko im MMB-Arm (hohes Risiko: MMB: 39 %; DAN: 29 %) und im ECOG-PS mit einem höheren Anteil an Personen mit einem ECOG-PS von 1 im MMB-Arm (MMB vs. DAN: ECOG-PS = 0: 12 % vs. 23 %; ECOG-PS = 1: 64 % vs. 52 %). Diese könnten bei der vorliegenden adäquaten randomisierten Zuteilung auch zufallsbedingt aufgetreten sein.

#### **Studienmedikation**

Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten die vorgesehene Studienmedikation. Diese umfasste im Interventionsarm MMB und im Kontrollarm DAN. Die 24-wöchige Behandlung schlossen 72 % der ITT im MMB-Arm und 59 % im DAN-Arm ab. Es gab keinen einzelnen Grund für den häufigeren Abbruch der Studienmedikation im DAN-Arm im Vergleich zum MMB-Arm. Vielmehr summieren sich die Unterschiede durch kleinere Unterschiede in den Abbruchgründen: UE (MMB: 12 %; DAN: 17 %), Entscheidung des Patienten / der Patientin (MMB: 5 %; DAN: 8 %), Tod (MMB: 3 %; DAN: 5 %), Lost to Follow-up

(MMB: 0 %; DAN: 2 %), leukämische Transformation (MMB: 2 %; DAN: 3 %) und Fortschreiten der Erkrankung (MMB: 1 %; DAN: 3 %).

Die mediane Behandlungsdauer in der Studie MOMENTUM war im MMB-Arm 24 Wochen und im DAN-Arm 23,7 Wochen. Angaben zur Beobachtungsdauer liegen nicht vor. Der Anteil an Personen mit Dosisanpassungen war unter MMB höher als unter DAN (MMB: 26 %; DAN: 14 %), während der Anteil von Personen mit Dosisunterbrechungen im DAN-Arm höher war (MMB: 26 %; DAN: 37 %).

### **Bewertung der Validität und Aussagekraft der Studie und Verzerrungspotential**

Das Verzerrungspotential wird als hoch eingeschätzt. Es liegen wie oben beschrieben Imbalancen in einigen möglicherweise prognostisch relevanten Baseline-Charakteristika (Krankheitstyp, DIPSS) vor, wodurch unklar ist, ob eine ausreichende Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen erreicht wurde. Vor allem ist der Anteil an Studienabbrechern hoch und es liegt ein Unterschied im Anteil an Studienabbrechern zwischen den Armen vor. Es ist zudem unklar, warum für die patientenberichteten Endpunkte der Studie MOMENTUM keine Responderanalysen über 15 % der jeweiligen Skalenspannweite vorgelegt wurden.

Es werden jedoch abgesehen vom erhöhten Verzerrungspotential keine weiteren Einschränkungen der Aussagekraft der Daten für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens gesehen.

## **4.3 Mortalität**

Daten zum Gesamtüberleben wurden in allen 3 Studien erhoben. In den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 erfolgte bei vorzeitigem Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation die Erhebung nur bis zu 30 Tage nach Behandlungsabbruch. In der Studie MOMENTUM sollte der Überlebensstatus dagegen auch nach Behandlungsabbruch in der gesamten 24-wöchigen Behandlungsphase erhoben werden. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben liegen in keiner der Studien vor.

Todesfälle traten in den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 nur vereinzelt auf, in der Studie MOMENTUM etwas häufiger (Häufigkeit  $\leq 20$  %). Ursache dafür könnte sein, dass Patientinnen und Patienten der Studie MOMENTUM im Vergleich zu den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 etwas älter und gemäß Einschlusskriterien und Baseline-Charakteristika auch etwas weiter fortgeschritten in ihrer Erkrankung waren. Angaben zur Zeit seit der MF-Diagnose liegen für die Studie MOMENTUM nicht vor. Die mediane Dauer der erhaltenen RUX-Therapie vor Randomisierung ist in der Studie MOMENTUM etwas mehr als doppelt so lang wie in der Studie SIMPLIFY-2 (siehe Tabelle 21 und Tabelle 23). In der Studie SIMPLIFY-1 erfolgte keine RUX-Vorthherapie.

Es zeigte sich in keiner Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen MMB und den jeweiligen Vergleichsinterventionen. Das Verzerrungspotential wird in allen 3 Studien aufgrund von Unterschieden im Anteil von Zensierungen vor bzw. zu Woche 24 als hoch bewertet. Die Beobachtungsdauer ist mit maximal 24 Wochen sehr kurz, um im vorliegenden Anwendungsgebiet sichere Aussagen hinsichtlich des Gesamtüberlebens treffen zu können.

## **4.4 Morbidität**

Für die Endpunktkategorie „Morbidität“ legte der pU Daten zum Milzansprechen, zur leukämischen Transformation (nur SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2), zu patientenberichteten Endpunkten anhand der Instrumente MPN-SAF (nur SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2), mMPN-SAF

(nur SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2), MFSAF (nur MOMENTUM), BFI (nur SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2), PGIS (nur MOMENTUM), PGIC, PROMIS - körperliche Funktion (nur MOMENTUM), EQ-5D-VAS, EORTC QLQ-C30 (nur MOMENTUM) sowie zu transfusionsbezogenen Endpunkten vor.

Die detaillierte Bewertung der Endpunkte ist im Kapitel 2.3 abgebildet. Zusammenfassend wurden für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der Endpunkte leukämische Transformation, Transfusionsfreiheit und die patientenberichteten Endpunkte anhand der Instrumente MPN-SAF, MFSAF, BFI, PGIS, PGIC, EQ-5D-VAS und EORTC QLQ-C30 herangezogen.

Der Endpunkt leukämische Transformation war nur in den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 präspezifiziert worden. In der Studie MOMENTUM wurde der Endpunkt nicht ausgewertet. Ereignisse waren insgesamt sehr selten (Häufigkeit  $\leq 3\%$ ). Es zeigte sich in keiner Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Momelotinib und der jeweiligen Vergleichsintervention. Das Verzerrungspotential wird in beiden Studien als hoch bewertet. Die Beobachtungsdauer ist mit 24 Wochen sehr kurz und die Studiengröße zu klein, um im vorliegenden Anwendungsgebiet sichere Aussagen treffen zu können.

Die Notwendigkeit von Transfusionen wurde in allen 3 Studien erfasst. Innerhalb der Studie wurden keine Kriterien präspezifiziert, wann Transfusionen erfolgen sollten. Zur Nutzenbewertung wird die Operationalisierung in Form der Transfusionsfreiheit, d. h. kein Erhalt von Transfusionen innerhalb der 24-wöchigen Behandlungsphase, herangezogen (siehe Kapitel 2.3.2). In den Studien SIMPLIFY-1 (JAKi-naive Population) und MOMENTUM (JAKi-vorbehandelte Population) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von MMB gegenüber RUX bzw. DAN. Der Effektschätzer in der Studie SIMPLIFY-2 (RUX-vorbehandelte Population) liegt in einem ähnlichen Bereich, ist jedoch nicht statistisch signifikant bei geringerer Präzision (breiterem Konfidenzintervall) aufgrund der kleineren Studiengröße/Fallzahl. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Transfusionsfreiheit wird in allen 3 Studien als hoch eingeschätzt.

Für die MF-Symptomatik mittels MPN-SAF und BFI liegen nur in der Studie SIMPLIFY-1 (JAKi-naive Population) verwertbare Daten vor. Für keines der Items (MPN-SAF) bzw. der Scores (BFI) wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Momelotinib und RUX beobachtet. In der Studie MOMENTUM bei JAKi-vorbehandelten Patientinnen und Patienten wurde die MF-Symptomatik mittels MFSAF erfasst. Die Symptomatik anhand des MFSAF-TSS zu Woche 24 verbesserte sich in beiden Behandlungsgruppen im Vergleich zu Baseline. Die Verbesserung ist statistisch signifikant ausgeprägter im MMB-Behandlungsarm als im DAN-Behandlungsarm und anhand des Hedges' g ist ein klinisch relevanter Effekt plausibel. Das Verzerrungspotential wird als hoch eingeschätzt. Responderanalysen für die 15%-Responderschwelle wurden für den MFSAF-TSS nicht vorgelegt.

Innerhalb der Studie MOMENTUM wurde zusätzlich der Schweregrad der Fatigue und der Schweregrad der Symptome mittels PGIS und PGIC erhoben. Für beide Instrumente war die Rücklaufquote relativ ähnlich und lag letztmalig zu Woche 12 über 70 %, sodass ausschließlich die Ergebnisse bis Woche 12 berichtet werden. Da die Erhebung des PGIS als valider eingeschätzt wird (siehe Kapitel 2.3.2) und durch PGIS und PGIC identische Symptome erhoben werden, wird in der vorliegenden Konstellation der PGIS zur Nutzenbewertung herangezogen und der PGIC für die Studie MOMENTUM ergänzend dargestellt. Sowohl bei der Schwere der Symptomatik im Allgemeinen als auch bei der Schwere der Fatigue zeigte sich eine statistisch signifikant größere Reduktion unter MMB im Vergleich zu Danazol bei hohem Verzerrungspotential. Anhand des Hedges' g lässt sich nicht ableiten, dass ein klinisch relevanter Effekt vorliegt. Responderanalysen liegen für den PGIS nicht vor.

In den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 wurde der Schweregrad der Symptome mittels PGIC (und nicht mittels PGIS) erhoben und zur Nutzenbewertung herangezogen. In der Studie SIMPLIFY-1 (JAKi-naive Population) liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen MMB und RUX vor. In der Studie SIMPLIFY-2 (RUX-vorbehandelte Population) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von MMB gegenüber BAT bei hohem Verzerrungspotential vor (RR = 0,48 (95%-KI: [0,27; 0,85]); p = 0,01).

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde in allen 3 Studien mittels EQ-5D-VAS erhoben. In der Studie SIMPLIFY-1 (JAKi-naive Population) liegt kein statistisch signifikanter Unterschied für die Verbesserung um mindestens 15 Punkte zwischen MMB und RUX vor. Für die Studie SIMPLIFY-2 (RUX-vorbehandelte Population) konnten aufgrund einer zu geringen Rücklaufquote keine Ergebnisse zur Nutzenbewertung herangezogen werden. In der Studie MOMENTUM konnten aufgrund niedriger Rücklaufquoten nur die Ergebnisse zu Woche 12 in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Responderanalysen für die EQ-5D-VAS liegen in der Studie MOMENTUM nicht vor.

Der EORTC QLQ-C30 wurde ausschließlich in der Studie MOMENTUM (JAKi-vorbehandelte Population) erhoben. Aufgrund niedriger Rücklaufquoten können nur die Ergebnisse zu Woche 12 in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden und das Verzerrungspotential wird als hoch eingeschätzt. In den Items Fatigue und Schmerzen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Momelotinib gegenüber Danazol vor. Anhand der jeweiligen Werte für Hedges' g lässt sich nicht ableiten, dass ein klinisch relevanter Effekt vorliegt. Responderanalysen für den EORTC QLQ-C30 liegen nicht vor.

Zusammenfassend zeigen sich im Bereich der Morbidität statistisch signifikante Effekte zugunsten von Momelotinib bezüglich der Transfusionsfreiheit sowohl für die JAKi-naive als auch für JAKi-vorbehandelte Population. Außerdem liegen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von MMB gegenüber BAT bzw. DAN bezüglich des PGIS (Fatigue und Symptome) bzw. PGIC (Symptome) in den Studien mit JAKi-vorbehandelten Patientinnen und Patienten vor. Zudem liegen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von MMB gegenüber DAN für die EORTC-Items Fatigue und Schmerzen vor.

## 4.5 Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität legte der pU Daten zu patientenberichteten Endpunkten anhand der Instrumente EORTC QLQ-C30 (MOMENTUM) und SF-36 (SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2) vor. Aufgrund niedriger Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 in der Studie MOMENTUM können nur die Ergebnisse zu Woche 12 in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden und das Verzerrungspotential wird als hoch eingeschätzt. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied in den MMRM-Analysen für die Funktionsskalen und den allgemeinen Gesundheitszustand / Lebensqualität beobachtet. Responderanalysen wurden nicht vorgelegt.

Beim SF-36 liegt für die Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite der Summenscores PCS und MCS in der Studie SIMPLIFY-1 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen MMB und RUX vor. Aufgrund niedriger Rücklaufquoten und großer Unterschiede in den Rücklaufquoten ( $\geq 15\%$ ) zwischen den Behandlungsarmen können die Ergebnisse zum SF-36 in der Studie SIMPLIFY-2 nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden.

Insgesamt zeigen sich in der Endpunktkategorie Lebensqualität keine statistisch signifikanten Unterschiede.

## 4.6 Sicherheit

In allen 3 Studien wurden UE während der 24-wöchigen Behandlungsphase bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation erhoben. Angaben zur Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer für UE liegen für das mSAS der Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 nicht vor. Die mediane Behandlungsdauer in der Studie MOMENTUM war im MMB-Arm 24 Wochen und im DAN-Arm 23,7 Wochen. Vergleichbare Angaben zur medianen Beobachtungsdauer liegen für die Studie MOMENTUM ebenfalls nicht vor.

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

Für die Randomisierungsstrata adjustierte Effektschätzer und p-Werte wurden nur für die Studie SIMPLIFY-2 berechnet, nicht aber für die Studien SIMPLIFY-1 und MOMENTUM. Eine Begründung, warum dies nicht erfolgte, wurde nicht vorgelegt.

Sowohl in der Studie SIMPLIFY-1 (JAKi-naiv) als auch in der Studie SIMPLIFY-2 (RUX-vorbehandelt) liegt für UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von MMB gegenüber RUX (RR [KI] = 3,72 [1,43; 9,64],  $p = 0,01$ ) bzw. BAT (RR [KI] = 8,66 [1,16; 64,73],  $p = 0,04$ ) vor. In der Studie MOMENTUM (RUX- und Fedratinib-vorbehandelt) liegt kein statistisch signifikanter Unterschied auf Ebene der UE-Gesamtraten gegenüber DAN vor.

Auf Ebene der SOC und PT liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von MMB gegenüber RUX in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (RR [KI] = 0,66 [0,49; 0,89],  $p = 0,01$ ) und im PT „Anämie“ (RR [KI] = 0,43 [0,25; 0,73],  $p = 0,002$ ) in der Studie SIMPLIFY-1 (JAKi-naiv) vor. Demgegenüber zeigte sich im PT „Übelkeit“ (RR [KI] = 6,92 [2,12; 22,57],  $p = 0,001$ ) und „Hypotonie“ (RR [KI] = 27,30 [1,64; 454,23],  $p = 0,02$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von MMB gegenüber RUX in der Studie SIMPLIFY-1 (JAKi-naiv). Der Vorteil von MMB gegenüber RUX lag ebenfalls für das PT „Anämie“ Grad  $\geq 3$  vor (RR [KI] = 0,42 [0,22; 0,82],  $p = 0,01$ ). Für weitere SOC oder PT für schwere oder schwerwiegende UE wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede von MMB gegenüber RUX beobachtet.

Bei den RUX-vorbehandelten Patientinnen und Patienten der Studie SIMPLIFY-2 lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von MMB gegenüber BAT in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ vor (RR [KI] = 2,39 [1,23; 4,67],  $p = 0,01$ ). Für schwere oder schwerwiegende UE wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede von MMB gegenüber BAT beobachtet.

Bei den JAKi-vorbehandelten Patientinnen und Patienten der Studie MOMENTUM zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von MMB gegenüber DAN in der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (RR [KI] = 0,47 [0,25; 0,87],  $p = 0,02$ ). Der Vorteil von MMB gegenüber DAN lag ebenfalls in der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ Grad  $\geq 3$  vor (RR [KI] = 0,33 [0,12; 0,90],  $p = 0,03$ ). Daneben zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied von MMB gegenüber DAN für Pneumonie Grad  $\geq 3$  und schwerwiegende Pneumonie (RR [KI] = 0,25 [0,06; 0,97],  $p = 0,045$ ). Für weitere SOC oder PT für schwere oder schwerwiegende UE wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede von MMB gegenüber DAN beobachtet.

Die EMA beschreibt das Sicherheitsprofil von Momelotinib als gekennzeichnet durch hämatologische Nebenwirkungen (Thrombozytopenie, Anämie) und gastrointestinale Nebenwirkungen (Durchfall, Übelkeit), die mit der Grunderkrankung und dem Nebenwirkungsprofil anderer JAK-Inhibitoren im Einklang sind.

Insgesamt zeigt sich bei hohem Verzerrungspotential in der Endpunktkategorie Sicherheit in 2 der 3 zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von MMB gegenüber RUX bzw. BAT für UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten.

## **5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

## 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Momelotinib ist zugelassen für die Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patientinnen und 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-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden.

Die Studie SIMPLIFY-1 umfasst Personen, die nicht mit einem JAKi vorbehandelt wurden. SIMPLIFY-1 ist eine doppelblinde, randomisierte, aktiv kontrollierte multizentrische Phase-III-Studie bei Erwachsenen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die zuvor keinen JAK-Inhibitor erhalten hatten, zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Momelotinib gegenüber RUX.

Die Studien SIMPLIFY-2 und MOMENTUM umfassen Personen, die mit Ruxolitinib und/oder Fedratinib vorbehandelt wurden. SIMPLIFY-2 war eine randomisierte, offene Phase-III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von MMB im Vergleich zu BAT bei Personen mit PMF oder Post-PV/ET-MF, die aktuell und zuvor mit RUX behandelt wurden und bei denen während der Behandlung eine Notwendigkeit für Erythrozyten-Transfusionen bestand oder die Behandlung mit einer Anämie, Thrombozytopenie und/oder Hämatomen verbunden war. MOMENTUM war eine doppelblinde, 2:1 randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie bei Erwachsenen mit Myelofibrose, die zuvor einen JAK-Inhibitor erhalten hatten (RUX und Fedratinib), um die Wirksamkeit und Sicherheit von MMB gegenüber Danazol zu untersuchen.

Die Ergebnisse in Tabelle 52 beziehen sich, sofern nicht anders angegeben, für alle 3 Studien auf das Ende der 24-wöchigen RCT-Phase.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studien werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Momelotinib ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem ( $\uparrow$ ) oder niedrigem ( $\uparrow\uparrow$ ) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem ( $\downarrow$ ) oder niedrigem ( $\downarrow\downarrow$ ) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied ( $\leftrightarrow$ ) gezeigt werden konnte.

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

*Tabelle 52: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2 und MOMENTUM*

Darstellung der Ergebnisse	Momelotinib		Kontrolle <sup>1)2)3)</sup>		Momelotinib vs. Kontrolle <sup>1)2)3)</sup>	Effekt
<b>Mortalität</b>						
<b>Todesfälle</b>						
	N <sup>4)5)</sup>	Personen mit Ereignis, n (%)	N <sup>4)5)</sup>	Personen mit Ereignis, n (%)	HR [95%-KI]; p-Wert	
SIMPLIFY-1	86	5 (5,8)	94	1 (1,1)	6,04 [0,69; 53,18]; 0,08 <sup>6)</sup>	$\leftrightarrow$
SIMPLIFY-2	66	4 (6,1)	39	5 (12,8)	0,46 [0,12; 1,74]; 0,29 <sup>7)</sup>	$\leftrightarrow$
MOMENTUM	130	15 (11,5)	65	13 (20,0)	0,51 [0,24; 1,08]; 0,07 <sup>8)</sup>	$\leftrightarrow$

Darstellung der Ergebnisse	Momelotinib		Kontrolle <sup>1)2)3)</sup>		Momelotinib vs. Kontrolle <sup>1)2)3)</sup>	Effekt		
<b>Morbidität</b>								
<b>Leukämische Transformation</b>								
	<i>N<sup>4)</sup></i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>N<sup>4)</sup></i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]<sup>11)</sup>; p-Wert</i>			
SIMPLIFY-1	86	1 (1,2)	94	0	n. a.	↔		
SIMPLIFY-2	66	2 (2,3)	39	1 (2,6)	1,51 [0,13; 17,97]; 0,67 <sup>7)</sup>	↔		
<b>Transfusionsfreiheit</b>								
	<i>N<sup>4)5)</sup></i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>N<sup>4)5)</sup></i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>RR [95%-KI]; p-Wert</i>			
SIMPLIFY-1	86	33 (38,4)	94	19 (20,2)	0,47 [0,30; 0,75]; 0,001 <sup>9)</sup>	↑		
SIMPLIFY-2	66	12 (18,2)	39	4 (10,3)	0,47 [0,19; 1,21]; 0,12 <sup>10)</sup>	↔		
MOMENTUM	130	46 (35,4)	65	11 (16,9)	0,48 [0,27; 0,860]; 0,02 <sup>11)</sup>	↑		
<b>MPN-SAF<sup>12)</sup> (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)</b>								
	<i>N<sup>4)</sup></i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>N<sup>4)</sup></i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>RR [95%-KI]; p-Wert</i>			
SIMPLIFY-1	In keinem Item wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Woche 24 erreicht (siehe Tabelle 28)					↔		
SIMPLIFY-2	Keine verwertbaren Ergebnisse (siehe 3.3.4.1)					-		
<b>MFSAF v4.0<sup>13)</sup></b>								
	<i>N<sup>5)</sup></i>	<i>BL MW (SD)</i>	<i>Änderung Woche 24 MW (SE)</i>	<i>N<sup>5)</sup></i>	<i>BL MW (SD)</i>	<i>Änderung Woche 24 MW (SE)</i>	<i>LS-Mean Differenz [95%-KI]; p-Wert<sup>14)</sup></i>	
MOMENTUM	130 <sup>15)</sup>	27,96 (13,84)	17,69 (11,86)	65 <sup>16)</sup>	25,70 (12,79)	21,21 (13,47)	-6,22 [-10,02; -2,43]; 0,001 <sup>17)</sup>	↑
<b>BFI – Gesamtscore<sup>18)</sup> (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)</b>								
	<i>N<sup>4)</sup></i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>N<sup>4)</sup></i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>RR [95%-KI]; p-Wert</i>			
SIMPLIFY-1	86	21 (24,4)	94	26 (27,7)	1,13 [0,69; 1,86]; 0,62 <sup>9)</sup>	↔		
SIMPLIFY-2	Keine verwertbaren Ergebnisse (siehe 3.3.5)					-		
<b>BFI – Fatigue-Score<sup>19)</sup> (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)</b>								
SIMPLIFY-1	86	23 (26,7)	94	23 (24,5)	0,98 [0,60; 1,58]; 0,92 <sup>9)</sup>	↔		
SIMPLIFY-2	Keine verwertbaren Ergebnisse (siehe 3.3.5)					-		

Darstellung der Ergebnisse	Momelotinib			Kontrolle <sup>1)2)3)</sup>			Momelotinib vs. Kontrolle <sup>1)2)3)</sup>	Effekt
<b>BFI – Interferenz-Score<sup>20)</sup> (Verbesserung um <math>\geq 15</math> Punkte)</b>								
SIMPLIFY-1	86	20 (23,3)		94	27 (28,7)		1,24 [0,75; 2,03]; 0,41 <sup>9)</sup>	↔
SIMPLIFY-2	Keine verwertbaren Ergebnisse (siehe 3.3.5)							-
<b>PGIS (Schweregrad der Symptome)<sup>21)</sup> - zu Woche 12<sup>29)</sup></b>								
	<i>N<sup>5)</sup></i>	<i>BL MW (SD)</i>	<i>Änderung Woche 24 LS MW (SE)</i>	<i>N<sup>5)</sup></i>	<i>BL MW (SD)</i>	<i>Änderung Woche 24 LS MW (SE)</i>	<i>LS-Mean Differenz [95%-KI]; p-Wert<sup>14)</sup></i>	
MOMENTUM	130 <sup>22)</sup>	3,07 (0,72)	-0,47 (0,09)	65 <sup>23)</sup>	2,97 (0,68)	-0,15 (0,12)	-0,32 [-0,61; -0,03]; 0,03 <sup>24)</sup>	↑
<b>PGIS (Schweregrad der Fatigue)<sup>21)</sup> - zu Woche 12<sup>29)</sup></b>								
MOMENTUM	130 <sup>22)</sup>	3,27 (0,71)	-0,48 (0,08)	65 <sup>23)</sup>	3,05 (0,72)	-0,21 (0,11)	-0,27 [-0,54; 0,00]; 0,048 <sup>25)</sup>	↑
<b>PGIC<sup>26)</sup></b>								
	<i>N<sup>4)</sup></i>	<i>Personen mit Ereignis<sup>27)</sup>, n (%)</i>		<i>N<sup>4)</sup></i>	<i>Personen mit Ereignis<sup>27)</sup>, n (%)</i>		<i>RR [95%-KI]; p-Wert</i>	
SIMPLIFY-1	86	55 (64,0)		94	70 (74,5)		1,19 [0,97; 1,44]; 0,09 <sup>9)</sup>	↔
SIMPLIFY-2	66	35 (53,0)		39	10 (25,6)		0,48 [0,27; 0,85]; 0,01 <sup>10)</sup>	↑
<b>EQ-5D-VAS<sup>28)</sup> (Verbesserung um <math>\geq 15</math> Punkte)</b>								
	<i>N<sup>4)</sup></i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>		<i>N<sup>4)</sup></i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>		<i>RR [95%-KI]; p-Wert</i>	
SIMPLIFY-1	86	20 (23,3)		94	21 (22,3)		0,96 [0,56; 1,65]; 0,88 <sup>11)</sup>	↔
SIMPLIFY-2	Keine verwertbaren Ergebnisse (siehe 3.3.8)							-
<b>EQ-5D-VAS<sup>28)</sup> zu Woche 12<sup>29)</sup></b>								
	<i>N<sup>5)</sup></i>	<i>BL MW (SD)</i>	<i>Änderung Woche 24 LS MW (SE)</i>	<i>N<sup>5)</sup></i>	<i>BL MW (SD)</i>	<i>Änderung Woche 24 LS MW (SE)</i>	<i>LS-Mean Differenz [95%-KI]; p-Wert<sup>14)</sup></i>	
MOMENTUM	130 <sup>30)</sup>	49,63 (19,96)	7,07 (2,04)	65 <sup>31)</sup>	53,77 (19,83)	3,55 (3,10)	3,53 [-3,58; 10,63]; 0,33	↔

Darstellung der Ergebnisse	Momelotinib			Kontrolle <sup>1)2)3)</sup>			Momelotinib vs. Kontrolle <sup>1)2)3)</sup>	Effekt
<b>EORTC QLQ-C30<sup>32)</sup> Fatigue-Symptomskala zu Woche 12<sup>29)</sup></b>								
	<i>N<sup>5)</sup></i>	<i>BL MW (SD)</i>	<i>Änderung Woche 24 LS MW (SE)</i>	<i>N<sup>5)</sup></i>	<i>BL MW (SD)</i>	<i>Änderung Woche 24 LS MW (SE)</i>	<i>LS-Mean Differenz [95%-KI]; p-Wert<sup>14)</sup></i>	
MOMENTUM	130 <sup>33)</sup>	63,82 (24,07)	-12,55 (2,22)	65 <sup>34)</sup>	55,38 (24,81)	-2,39 (3,32)	-10,17 [-17,83; -2,50]; 0,01 <sup>35)</sup>	↑
<b>EORTC QLQ-C30<sup>32)</sup> Schmerzen-Symptomskala zu Woche 12<sup>29)</sup></b>								
MOMENTUM	130 <sup>33)</sup>	40,83 (29,83)	-8,91 (2,70)	65 <sup>34)</sup>	32,56 (25,59)	1,69 (4,05)	-10,59 [-19,91; -1,28]; 0,01 <sup>36)</sup>	↑
<b>EORTC QLQ-C30<sup>32)</sup> alle anderen Symptomskalen<sup>37)</sup> zu Woche 12<sup>29)</sup></b>								
MOMENTUM	In keiner weiteren Symptomskala zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 35)							↔
<b>Lebensqualität</b>								
<b>EORTC QLQ-C30<sup>32)</sup> Lebensqualitätsskalen zu Woche 12<sup>29)</sup></b>								
	<i>N<sup>5)</sup></i>	<i>BL MW (SD)</i>	<i>Änderung Woche 24 LS MW (SE)</i>	<i>N<sup>5)</sup></i>	<i>BL MW (SD)</i>	<i>Änderung Woche 24 LS MW (SE)</i>	<i>LS-Mean Differenz [95%-KI]; p-Wert<sup>14)</sup></i>	
MOMENTUM	In keiner weiteren Funktionsskala bzw. der Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand / Lebensqualität zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 36)							↔
<b>SF-36 – Körperlicher Summencore (PCS)<sup>38)</sup> (Verbesserung um ≥ 9,4 Punkte)</b>								
	<i>N<sup>4)</sup></i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>N<sup>4)</sup></i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>RR [95%-KI]; p-Wert</i>			
SIMPLIFY-1	86	13 (15,1)	94	9 (9,6)	0,67 [0,30; 1,48]; 0,32 <sup>9)</sup>			↔
SIMPLIFY-2	Keine verwertbaren Ergebnisse (siehe 3.4.2)							-
<b>SF-36 – Psychischer Summencore (MCS)<sup>38)</sup> (Verbesserung um ≥ 9,6 Punkte)</b>								
SIMPLIFY-1	86	6 (7,0)	94	10 (10,6)	1,52 [0,58; 4,02]; 0,39 <sup>11)</sup>			↔
SIMPLIFY-2	Keine verwertbaren Ergebnisse (siehe 3.4.2)							-
<b>Sicherheit</b>								
	<i>N<sup>4)5)</sup></i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>N<sup>4)5)</sup></i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>RR [95%-KI]; p-Wert</i>			
<b>UE CTCAE-Grad ≥ 3</b>								
SIMPLIFY-1	86	42 (48,8)	94	52 (55,3)	0,88 [0,67; 1,17]; 0,39 <sup>11)</sup>			↔

Darstellung der Ergebnisse	Momelotinib		Kontrolle <sup>1)2)3)</sup>		Momelotinib vs. Kontrolle <sup>1)2)3)</sup>	Effekt
SIMPLIFY-2	66	40 (60,6)	39	18 (46,2)	1,35 [0,91; 1,98]; 0,13 <sup>10)</sup>	↔
MOMENTUM	130	70 (53,8)	65	42 (64,6)	0,83 [0,66; 1,06]; 0,14 <sup>11)</sup>	↔
<b>SUE</b>						
SIMPLIFY-1	86	26 (30,2)	94	23 (24,5)	1,24 [0,77; 1,99]; 0,39 <sup>11)</sup>	↔
SIMPLIFY-2	66	23 (34,8)	39	9 (23,1)	1,44 [0,74; 2,80]; 0,28 <sup>10)</sup>	↔
MOMENTUM	130	45 (34,6)	65	26 (40,0)	0,87 [0,59; 1,27]; 0,46 <sup>11)</sup>	↔
<b>UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte</b>						
SIMPLIFY-1	86	17 (19,8)	94	5 (5,3)	3,72 [1,43; 9,64]; 0,01 <sup>11)</sup>	↓
SIMPLIFY-2	66	14 (21,2)	39	1 (2,6)	8,66 [1,16; 64,73]; 0,04 <sup>10)</sup>	↓
MOMENTUM	130	23 (17,7)	65	15 (23,1)	0,77 [0,43; 1,37]; 0,37 <sup>11)</sup>	↔

<sup>1)</sup> SIMPLIFY-1: RUX.

<sup>2)</sup> SIMPLIFY-2: BAT.

<sup>3)</sup> MOMENTUM: DAN.

<sup>4)</sup> SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2: mITT-bzw. mSAS-Population (siehe Kapitel 2.4).

<sup>5)</sup> MOMENTUM: ITT- bzw. SAS-Population (siehe Kapitel 2.4).

<sup>6)</sup> Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Kovariaten Behandlung, Transfusionsabhängigkeit zu Baseline (ja, nein) und Baseline-Thrombozytenzahl ( $< 100 \times 10^9/l$ ,  $\geq 100 \times 10^9/l$  und  $\leq 200 \times 10^9/l$ , oder  $> 200 \times 10^9/l$ ). P-Wert basierend auf zweiseitigem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Strata-Variablen Transfusionsabhängigkeit (ja oder nein) und Thrombozytenzahl ( $< 100 \times 10^9/l$ ,  $\geq 100 \times 10^9/l$  und  $\leq 200 \times 10^9/l$ , oder  $> 200 \times 10^9/l$ ).

<sup>7)</sup> Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Kovariaten Behandlung, Transfusionsabhängigkeit zu Baseline (ja, nein) und TSS zu Baseline ( $< 18$ ,  $\geq 18$ ). P-Wert basierend auf zweiseitigem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Strata-Variablen Transfusionsabhängigkeit (ja oder nein) und TSS-Baseline-Wert ( $< 18$  oder  $\geq 18$ ).

<sup>8)</sup> Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Kovariaten Behandlung, MFSAF-TSS-Baselinerwert ( $\geq 22$  vs.  $< 22$ ), palpable Milzlänge unterhalb des linken Rippenbogens ( $\geq 12$  cm vs.  $< 12$  cm) und Anzahl der transfundierten Erythrozyteneinheiten in den 8 Wochen vor Randomisierung (0, 1–4, und 5+). P-Wert basierend auf zweiseitigem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Strata-Variablen MFSAF-TSS-Baselinerwert ( $\geq 22$  vs.  $< 22$ ), palpable Milzlänge unterhalb des linken Rippenbogens ( $\geq 12$  cm vs.  $< 12$  cm) und transfundierte Erythrozyten- oder Vollbluteinheiten in den 8 Wochen vor der Randomisierung (0, 1–4 und 5+) zu Baseline.

<sup>9)</sup> Adjustiertes inverses relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten „Behandlung“, „Transfusionsabhängigkeit zu Baseline“ (ja, nein) und „Baseline-Thrombozytenzahl“ ( $< 100 \times 10^9/l$ ,  $\geq 100 \times 10^9/l$  und  $\leq 200 \times 10^9/l$ , oder  $> 200 \times 10^9/l$ ).

<sup>10)</sup> Adjustiertes inverses relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten „Behandlung“, „TD zu Baseline“ (ja, nein), „TSS zu Baseline“ ( $< 18$ ,  $\geq 18$ ).

<sup>11)</sup> Unadjustiertes RR. P-Wert mittels Z-Test.

<sup>12)</sup> Der MPN-SAF umfasst 17 Symptomfragen und eine Frage zur Gesamt-Lebensqualität. Bewertet werden die Fragen auf einer 11-Punkte-Skala (0–10). Höhere Werte in den jeweiligen Items weisen dabei auf eine größere Symptomschwere hin.

<sup>13)</sup> MFSAF v4.0 besteht aus 7 Items, welche auf einer 11-stufigen numerischen Skala von 0 (nicht vorhanden) bis 10 (schlimmst vorstellbar) bewertet werden. Der MFSAF-TSS wird anschließend als Summe der individuellen Punktzahlen der 7 Items berechnet und kann einen Wertebereich zwischen 0 und 70 annehmen, wobei ein höherer MFSAF-TSS-Wert für eine schwerere Symptomatik spricht.

- <sup>14)</sup> MMRM mit den Kovariaten „Behandlung“, „Zeitpunkt (Woche)“, „Interaktion für Behandlung x Zeitpunkt“, „Baseline-MFSAF-TSS“ (< 22, ≥ 22), tastbare Milzlänge unterhalb des linken Rippenbogens zu Baseline (< 12 cm, ≥ 12 cm) und Erythrozyteneinheiten zu Baseline, die in den 8 Wochen vor Randomisierung transfundiert wurden (0, 1–4, 5+). P-Wert aus dem MMRM.
- <sup>15)</sup> Anzahl Personen zu Baseline N = 130 und zu Woche 24 N = 92 (70,8 %).
- <sup>16)</sup> Anzahl Personen zu Baseline N = 65 und zu Woche 24 N = 37 (56,9 %).
- <sup>17)</sup> Auf Basis von Hedges' g (einem möglichen Hilfskriterium zur Einschätzung klinischer Relevanz) erscheint das Vorliegen eines klinisch relevanten Effekts plausibel. Hedges' g: -0,60 (95%-KI: [-0,99; -0,22]).
- <sup>18)</sup> Der BFI umfasst 9 Items. Die Items werden auf einer Skala von 0 („keine Fatigue“ bzw. „keine Einschränkungen“) bis 10 („schlimmste vorstellbare Fatigue“ bzw. „vollständige Einschränkung“) beantwortet. Aus den 9 Items wird als Mittelwert ein Gesamtwert berechnet, sofern mehr als 4 Items beantwortet wurden.
- <sup>19)</sup> Die Subdomäne Fatigue-Score wird anhand folgender 3 Fragen berechnet: Ermüdung gerade jetzt, Übliche Ermüdung der letzten 24 Stunden und Stärkste Ermüdung der letzten 24 Stunden.
- <sup>20)</sup> Die Subdomäne Interferenz-Score wird anhand folgender 6 Fragen berechnet: Allgemeine Aktivität, Stimmung, Gehvermögen, Normale Arbeit (sowohl außerhalb des Hauses als auch Hausarbeit), Beziehungen zu anderen Menschen, Lebensfreude.
- <sup>21)</sup> Der PGIS (Symptome und Fatigue) wird anhand einer 4-Punkte-Skala (1 = keine Symptome; 2 = milde Symptome; 3 = moderate Symptome; 4 = schwere Symptome) bewertet.
- <sup>22)</sup> Anzahl Personen mit verfügbaren Daten zu Baseline N = 128 und zu Woche 12 N = 104 (80,0 %).
- <sup>23)</sup> Anzahl Personen mit verfügbaren Daten zu Baseline N = 65 und zu Woche 12 N = 47 (72,3 %).
- <sup>24)</sup> Es lässt sich auf Basis von Hedges' g (einem möglichen Hilfskriterium zur Einschätzung klinischer Relevanz) mit einem Wert von -0,37 (95%-KI: [-0,72; 0,02]) nicht ableiten, dass ein klinisch relevanter Effekt vorliegt.
- <sup>25)</sup> Es lässt sich auf Basis von Hedges' g (einem möglichen Hilfskriterium zur Einschätzung klinischer Relevanz) mit einem Wert von -0,34 (95%-KI: [-0,68; 0,01]) nicht ableiten, dass ein klinisch relevanter Effekt vorliegt.
- <sup>26)</sup> Der PGIC umfasst eine Frage zur Veränderung der MF-Symptome seit Behandlungsbeginn und wird anhand einer 7-Punkte-Skala von ganz erheblich verbessert (1 Punkt) bis ganz erheblich verschlechtert (7 Punkte) bewertet.
- <sup>27)</sup> Responder sind definiert als jegliche Verbesserung („ganz erheblich verbessert“, „deutlich verbessert“ oder „geringfügig verbessert“) zu Woche 24.
- <sup>28)</sup> Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einem besseren Gesundheitszustand.
- <sup>29)</sup> Auch unter Berücksichtigung der Todesfälle liegen die Rücklaufquoten im Danazol-Arm lediglich zu Woche 12 bei ≥ 70 %.
- <sup>30)</sup> Anzahl Personen mit verfügbaren Daten zu Baseline N = 129 und zu Woche 24 N = 103 (79,2 %).
- <sup>31)</sup> Anzahl Personen mit verfügbaren Daten zu Baseline N = 64 und zu Woche 24 N = 45 (69,2 %).
- <sup>32)</sup> Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einer schwereren Krankheitssymptomatik.
- <sup>33)</sup> Anzahl Personen mit verfügbaren Daten zu Baseline N = 129 und zu Woche 24 N = 104 (80,0 %).
- <sup>34)</sup> Anzahl Personen mit verfügbaren Daten zu Baseline N = 65 und zu Woche 24 N = 46 (70,8 %).
- <sup>35)</sup> Auf Basis von Hedges' g (einem möglichen Hilfskriterium zur Einschätzung klinischer Relevanz) erscheint das Vorliegen eines klinisch relevanten Effekts plausibel. Hedges' g: -0,45 (95%-KI: [-0,80; -0,10]).
- <sup>36)</sup> Auf Basis von Hedges' g (einem möglichen Hilfskriterium zur Einschätzung klinischer Relevanz) erscheint das Vorliegen eines klinisch relevanten Effekts plausibel. Hedges' g: -0,38 (95%-KI: [-0,73; -0,03]).
- <sup>37)</sup> Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Erbrechen.
- <sup>38)</sup> Grundlage der Berechnung waren T-Scores des SF-36. Ein höherer T-Score repräsentiert eine höhere Lebensqualität.

Abkürzungen: BAT: beste verfügbare Therapie; BFI: Brief Fatigue Inventory; BL: Baseline; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DAN: Danazol; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL 5-Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; (m)ITT: (modified) Intention-to-Treat; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurement; MPN-SAF: Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; (m)SAS: (modified) Safety Analysis Set; MW: Mittelwert; n. a.: nicht anwendbar; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RR: Relatives Risiko; RUX: Ruxolitinib; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: 36-Item Short-Form Health Survey; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TD: Transfusionsabhängigkeit; TSS: Gesamtsymptomscore; UE: Unerwünschtes Ereignis.

## Referenzen

1. **Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al.** The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(5):365-376.
2. **Bjorner JB.** Score range for the SF-36v2 and SF-12v2 health surveys - standard and acute versions [online]. Johnston (USA): QualityMetric; 2022. [Zugriff: 30.04.2024]. URL: <https://www.qualitymetric.com/wp-content/uploads/2022/03/QM-SF-36v2-and-SF-12v2-DataSheet-v2.pdf>.
3. **Bjorner JB.** SF-36v2 response criteria. Johnston: QualityMetric; 2021.
4. **Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, Kiladjian J-J, Slot S, Zweegman S, et al.** Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30(33):4098.
5. **European Medicines Agency (EMA).** Momelotinib: European public assessment report EMEA/H/C/002734/0000 [online]. 08.02.2024. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 26.02.2024]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/omjjara-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/omjjara-epar-public-assessment-report_en.pdf).
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Fedratinib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 19.04.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4518/2021-03-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Fedratinib\\_D-650.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4518/2021-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Fedratinib_D-650.pdf).
7. **GlaxoSmithKline.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Momelotinib (Omjjara), krankheitsbedingte Splenomegalie, moderate bis schwere Anämie, primäre Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibros, Post-Essentieller Thrombozythämie-Myelofibrose; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 15.02.2024
8. **GlaxoSmithKline.** Omjjara Filmtabletten; 100mg, 150mg, 200mg [online]. 01.2024. Berlin. [Zugriff: 09.04.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. **Guyatt GH, Norman GR, Juniper EF, Griffith LE.** A critical look at transition ratings. *J Clin Epidemiol* 2002;55(9):900-908.
10. **Gwaltney C, Paty J, Kwitkowski VE, Mesa RA, Dueck AC, Papadopoulos EJ, et al.** Development of a harmonized patient-reported outcome questionnaire to assess myelofibrosis symptoms in clinical trials. *Leukemia research* 2017;59:26-31.
11. **HealthMeasures PROMIS Team.** PROMIS Physical function scoring manual [online]. Evanston (USA): Northwestern University; 2023. [Zugriff: 30.04.2024]. URL: [www.healthmeasures.net/images/PROMIS/manuals/PROMIS\\_Physical\\_Function\\_Scoring\\_Manual.pdf](http://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/manuals/PROMIS_Physical_Function_Scoring_Manual.pdf).
12. **Jager U, Barcellini W, Broome CM, Gertz MA, Hill A, Hill QA, et al.** Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: recommendations from the first international consensus meeting. *Blood Rev* 2020;41:100648.

13. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen; S3-Leitlinie; Langfassung, Version 1.3 [online]. AWMF-Registernummer: 032-054OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 19.04.2024]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL\\_Supportiv\\_Langversion\\_1.3.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.3.pdf).
14. **Mesa R, Li C, Ketterling R, Schroeder G, Knudson R, Tefferi A.** Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases. *Blood* 2005;105(3):973-977.
15. **Mesa RA, Schwager S, Radia D, Chevillie A, Hussein K, Niblack J, et al.** MFSAF v4.0: Tagebuch zur Beurteilung der Myelofibrosesympptome Version 4.0. Mayo Clinic; 2017.
16. **National Institute of Mental Health (NIMH).** Patient Global Impression of Change (PGIC): in deutscher Übersetzung von FACIT.org von 04.2014. 1976.
17. **Nixon A, Doll H, Kerr C, Burge R, Naegeli AN.** Interpreting change from patient reported outcome (PRO) endpoints: patient global ratings of concept versus patient global ratings of change, a case study among osteoporosis patients. *Health Qual Life Outcomes* 2016;14:25.
18. **Norman GR, Stratford P, Regehr G.** Methodological problems in the retrospective computation of responsiveness to change: the lesson of Cronbach. *J Clin Epidemiol* 1997;50(8):869-879.
19. **Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J.** Interpreting the significance of changes in Health-Related Quality-of-Life Scores. *J Clin Oncol* 2023;41(35):5345-5350.
20. **PROMIS Health Organization (PHO).** PROMIS® Item Bank v2.0: Physical Function : Short Form 10b, Physical Function – 4-Item Custom Short Form for SRA-MMB-301. 2008.
21. **Reilly J, McMullin M, Beer P, Butt N, Conneally E, Duncombe A, et al.** Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis. *Br J Haematol* 2012;158(4):453-471.
22. **Rose M, Bjorner JB, Gandek B, Bruce B, Fries JF, Ware Jr JE.** The PROMIS Physical Function item bank was calibrated to a standardized metric and shown to improve measurement efficiency. *Journal of Clinical Epidemiology* 2014;67(5):516-526.
23. **Scherber R, Dueck AC, Johansson P, Barbui T, Barosi G, Vannucchi AM, et al.** The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF): international prospective validation and reliability trial in 402 patients. *Blood* 2011;118(2):401-408.
24. **Sierra Oncology.** A phase 3, randomized study to evaluate the efficacy of Momelotinib versus best available therapy in anemic or thrombocytopenic subjects with primary myelofibrosis, post-polycythemia vera myelofibrosis, or post-essential thrombocythemia myelofibrosis who were treated with Ruxolitinib (SIMPLIFY-2); clinical study report [unveröffentlicht]. 2021.
25. **Sierra Oncology.** A phase 3, randomized, double-blind active-controlled study evaluating Momelotinib versus Ruxolitinib in subjects with primary myelofibrosis (PMF) or post-polycythemia vera or post-essential thrombocythemia myelofibrosis (Post-PV/ET MF, SIMPLIFY-1); clinical study report [unveröffentlicht]. 2021.

26. **Sierra Oncology.** A randomized, double-blind, phase 3 study to evaluate the activity of Momelotinib (MMB) versus Danazol (DAN) in symptomatic, anemic subjects with primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia vera (PV) myelofibrosis, or post-essential thrombocythemia (ET) myelofibrosis who were previously treated with JAK inhibitor therapy (MOMENTUM); clinical study report [unveröffentlicht]. 2022.
27. **Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, Passamonti F, Verstovsek S, Vannucchi AM, et al.** Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. Blood 2013;122(8):1395-1398.

## Anhang

### Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben (Studien SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2 und MOMENTUM)

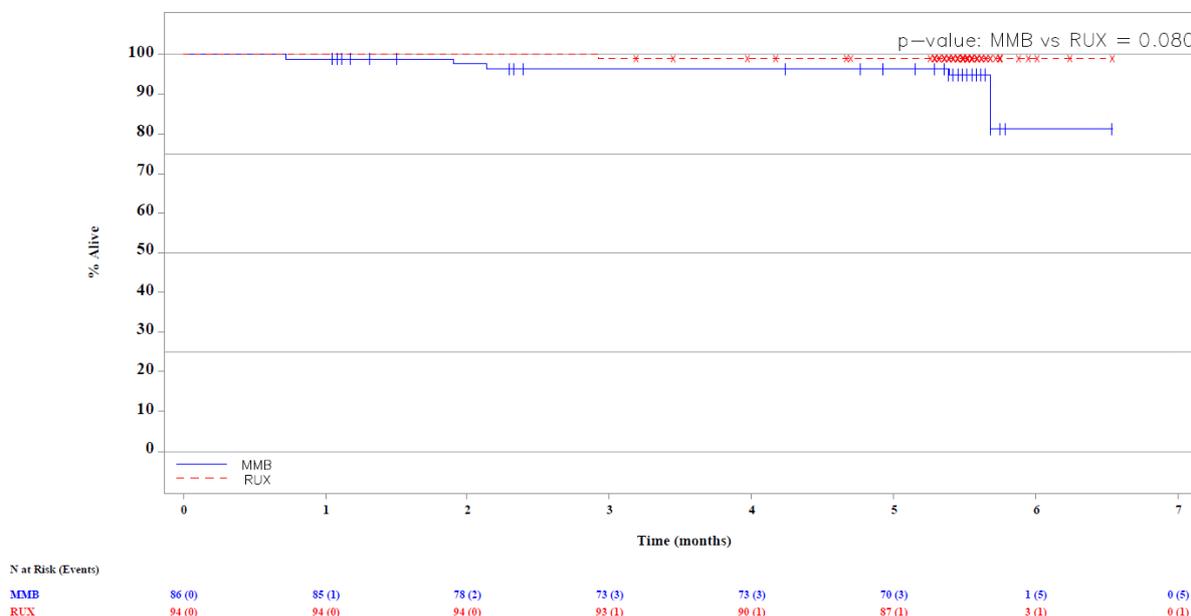


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben; Studie SIMPLIFY-1, mITT-Population (Datenschnitt: 01.07.2019)

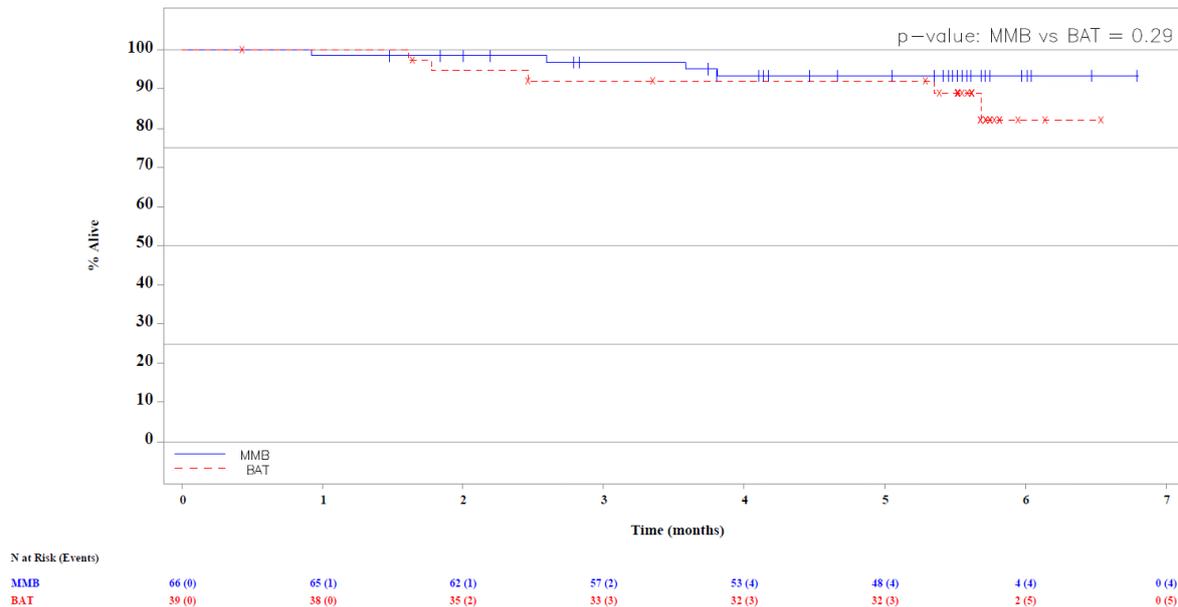


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben; Studie SIMPLIFY-2, mITT-Population (Datenschnitt 25.06.2019)

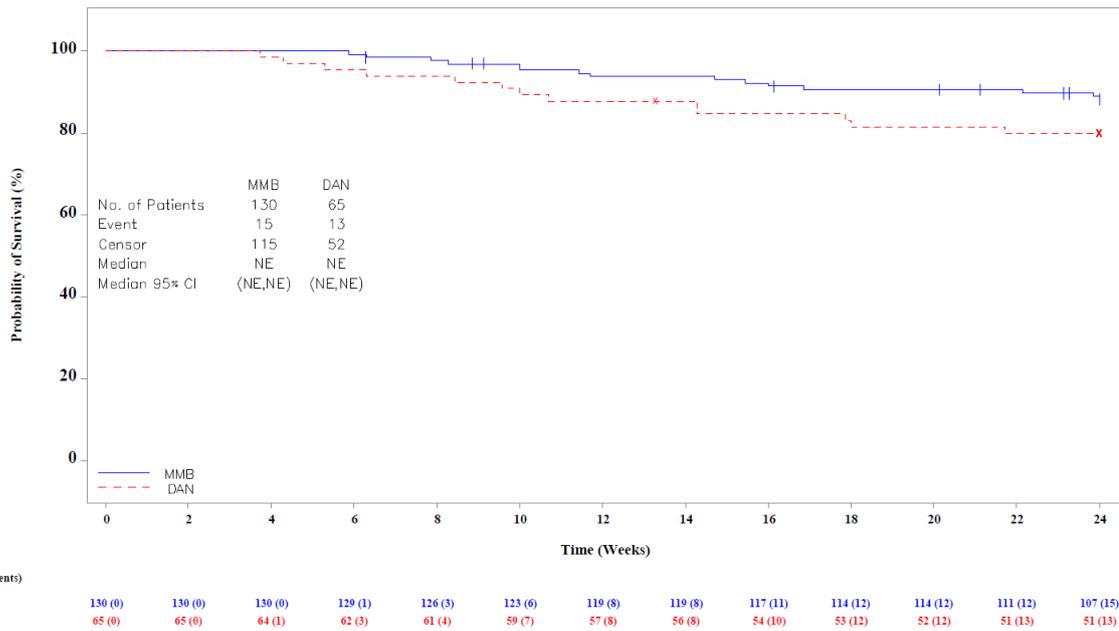


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben;  
Studie MOMENTUM, ITT-Population (Datenschnitt: 03.12.2021)

### Kaplan-Meier-Kurven zur leukämischen Transformation (Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2)

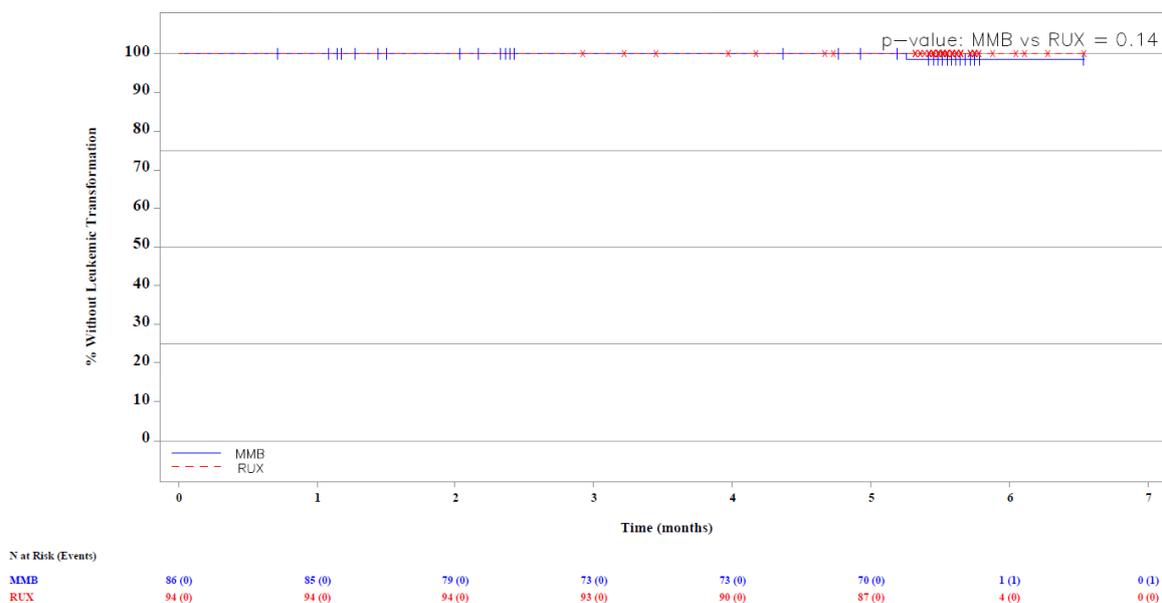


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zur leukämischen Transformation; Studie SIMPLIFY-1, mITT-Population (Datenschnitt: 01.07.2019)

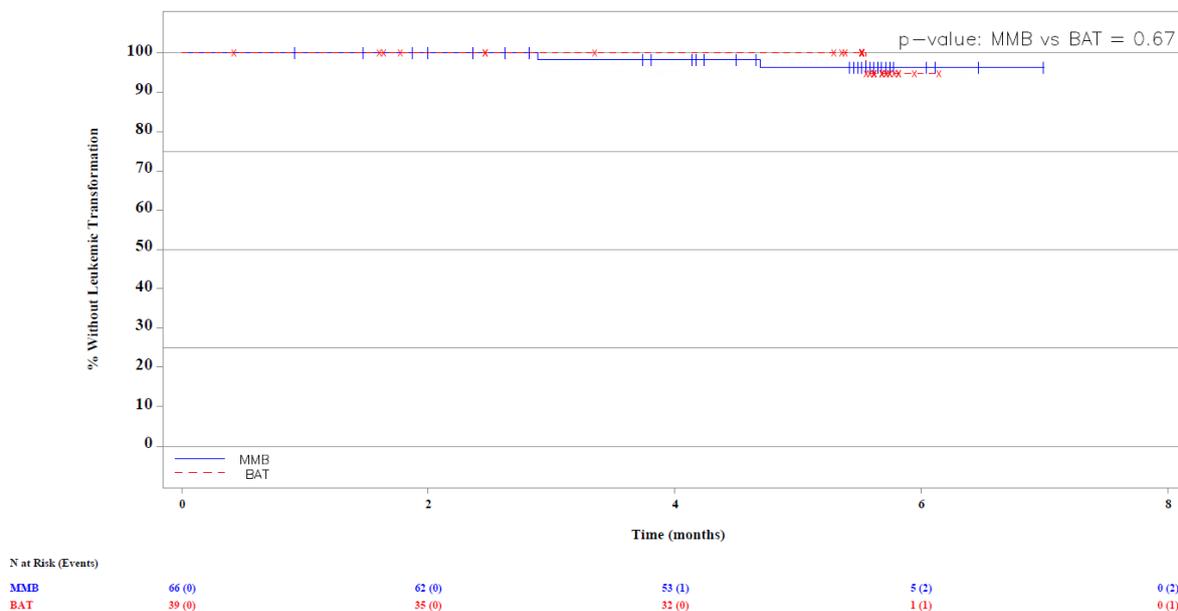


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zur leukämischen Transformation; Studie SIMPLIFY-2, mITT-Population (Datenschnitt: 25.06.2019)

### PGIC (Studie MOMENTUM)

Die Rücklaufquote in der Studie MOMENTUM liegt auch unter Berücksichtigung der Todesfälle für den PGIC ausschließlich zu Woche 12 im Danazol-Arm bei  $\geq 70\%$  (siehe Tabelle 53). Sowohl bei der allgemeinen Symptomatik als auch der Fatigue gaben statistisch signifikant mehr Personen unter Momelotinib eine Verbesserung an als unter Danazol.

*Tabelle 53: Ergebnisse zu Responderanalysen für eine Verbesserung des PGIC zu Woche 12; Studie MOMENTUM, ITT-Population (Datenschnitt: 03.12.2021)*

Studie MOMENTUM Responderanalysen zum PGIC zu Woche 12 (ergänzend dargestellt)	Verbesserung <sup>1)</sup>	
	MMB N = 130	DAN N = 65
<b>Symptomatik<sup>2)</sup></b>		
Fehlende Werte, n (%)	25 (19,2)	18 (27,7)
Personen mit Ereignis, n (%)	77 (59,2)	25 (38,5)
Inverses RR [95%-KI] <sup>3)</sup> ; p-Wert	0,64 [0,46; 0,89]; 0,01	
<b>Fatigue<sup>2)</sup></b>		
Fehlende Werte, n (%)	25 (19,2)	18 (27,7)
Personen mit Ereignis, n (%)	61 (46,9)	18 (27,7)
Inverses RR [95%-KI] <sup>3)</sup> ; p-Wert	0,59 [0,39; 0,90]; 0,02	

<sup>1)</sup> Definiert als jegliche Verbesserung („stark verbessert“ und „minimal verbessert“).

<sup>2)</sup> Bewertet werden die Fragen auf einer 5-Punkte-Skala. „Stark verbessert“ (1); „Minimal verbessert“ (2); „Keine Veränderung“ (3); „Minimal verschlechtert“ (4); „Stark verschlechtert“ (5).

<sup>3)</sup> Adjustiertes inverses RR (inkl. 95%-KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, Baseline-MFSAF-TSS (< 22,  $\geq 22$ ), tastbare Milzlänge unterhalb des linken Rippenbogens zu Baseline (< 12 cm,  $\geq 12$  cm) und Erythrozyteneinheiten zu Baseline, die in den 8 Wochen vor Randomisierung transfundiert wurden (0, 1–4, 5+).

Abkürzungen: DAN: Danazol; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MMB: Momelotinib; PGIC: Patient Global Impression of Change; RR: Relatives Risiko; TSS: Gesamtsymptomscore