

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Momelotinib (Omjjara)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 31.10.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	17
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	46
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	51
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	53

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Ergebnisse der RCT-Phase der Studie SIMPLIFY-1 für JAKi-naive Patienten – Ableitung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	19
Tabelle 1-8: Ergebnisse der RCT-Phase der Studie SIMPLIFY-2 für Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten – Ableitung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	26
Tabelle 1-9: Ergebnisse der RCT-Phase der Studie MOMENTUM für Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten – Ableitung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (ergänzend dargestellt).....	32
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	36
Tabelle 1-11: Neue Transfusionsanalysen aufgrund der Kritik des G-BA zur präspezifizierten Definition der Transfusionsabhängigkeit im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Momelotinib.....	38
Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	49
Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	50
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	51
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	52

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: Therapiealgorithmus der Myelofibrose – Risiko und medikamentöse Therapie.....	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACVR	Activin A-Rezeptor Typ 1
alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BAT	Best Available Therapy (beste verfügbare Therapie)
BFI	Brief Fatigue Inventory
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel Agentur)
ESA	Erythropoiesis-stimulating Agent (Erythropoese-stimulierender Wirkstoff)
ET	Extended Treatment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GSK	GlaxoSmithKline
Hb	Hämoglobin
HR	Hazard Ratio
ITT	Intention To Treat (Population)
JAK	Januskinase
JAKi	Januskinase-Inhibitor
KI	Konfidenzintervall
LSM	Least-Square Mean
MCS	Mental Component Summary (mentaler Summenscore)
MF	Myelofibrose
MFSAF v4.0 TSS	Myelofibrosis Symptom Assessment Form Version 4.0 Total Symptom Score
MIPSS	Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients with Primary Myelofibrosis
mITT	Modified Intention To Treat (Population)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

MMB	Momelotinib
mMPN-SAF TSS	Modifizierter MPN SAF TSS
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MPN-SAF	Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form
mSAF	Modified Safety (Population)
MSS	Mean Symptom Score
MTSS-Score	Myelofibrosis Transplant Scoring System
MYSEC-Score	Myelofibrosis Secondary to PV and ET-Score
n/a	Not Available (nicht verfügbar)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NE	Not Evaluable (nicht auswertbar), Not Estimable (nicht schätzbar)
OLP	Open-Label-Phase
OR	Odds Ratio
PCS	Physical Component Summary (körperlicher Summenscore)
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PMF	Primäre Mylofibrose
Post-ET-MF	Post-Essentielle Thrombyzythämie-Myelofibrose
Post-PV-MF	Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RBC	Red Blood Cells (Erythrozyten)
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
RUX	Ruxolitinib
SF-36 v2	Short Form Questionnaire-36 Version 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TD	Transfusion Dependence (Transfusionsabhängigkeit)
TF	Transfusion-Free (Transfusionsfreiheit / transfusionsfrei)
TI	Transfusion Independence / Independent (Transfusionsunabhängigkeit / transfusionsunabhängig)
TSS	Total Symptom Score

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
VAS	Visuelle Analog-Skala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Anschrift:	Prinzregentenplatz 9, D-81675 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Anschrift:	12 Riverwalk Citywest Business Campus Dublin 24 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Momelotinib
Handelsname:	Omjjara
ATC-Code:	L01EJ04
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42046 (Momelotinib) 46317 (Momelotinibdihydrochlorid · 1 H₂O)
Pharmazentralnummer (PZN)	18770885 18770891 18770916
ICD-10-GM-Code	C94.6, D47.1, D47.4
Alpha-ID	I134165, I116325, I75744, I86367, I1754, I116211, I119647, I25029, I18621, I86368, I77631, I19828, I19836, I125039, I125018, I116212

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Omjjara wird angewendet zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen 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 (JAKi) vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden.	25.01.2024	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	n/a
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die an PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF erkrankt sind, und die nicht mit einem JAKi vorbehandelt sind; zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen	Ruxolitinib oder Fedratinib
	Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die an PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF erkrankt sind, und die mit Ruxolitinib behandelt wurden; zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen	Fedratinib

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Im Rahmen der Aktualisierung der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) zur MF wurde ein neuer Onkopedia-Therapiealgorithmus etabliert. Dieser nimmt erstmals die Anämie als zentralen Faktor für die Therapieentscheidung bei Patienten mit MF in den Fokus und empfiehlt für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet Momelotinib als Mittel der Wahl (siehe Abbildung 1-1). Die neue deutsche Leitlinie spiegelt damit die Empfehlungen in der internationalen Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) wider. Auch in der NCCN-Leitlinie wird der Stellenwert der Anämie bei der Therapieentscheidung hervorgehoben, indem sie neben Momelotinib unter den in Deutschland verfügbaren antianämischen Therapien insbesondere die Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten (für eine harmonisierte Darstellung im Dossier als Red-Blood-Cells(RBC)-Transfusionen bezeichnet) sowie Ruxolitinib in Kombination mit Luspatercept oder Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen (ESA, Epoetin alfa und Darbepoetin alfa) empfiehlt.

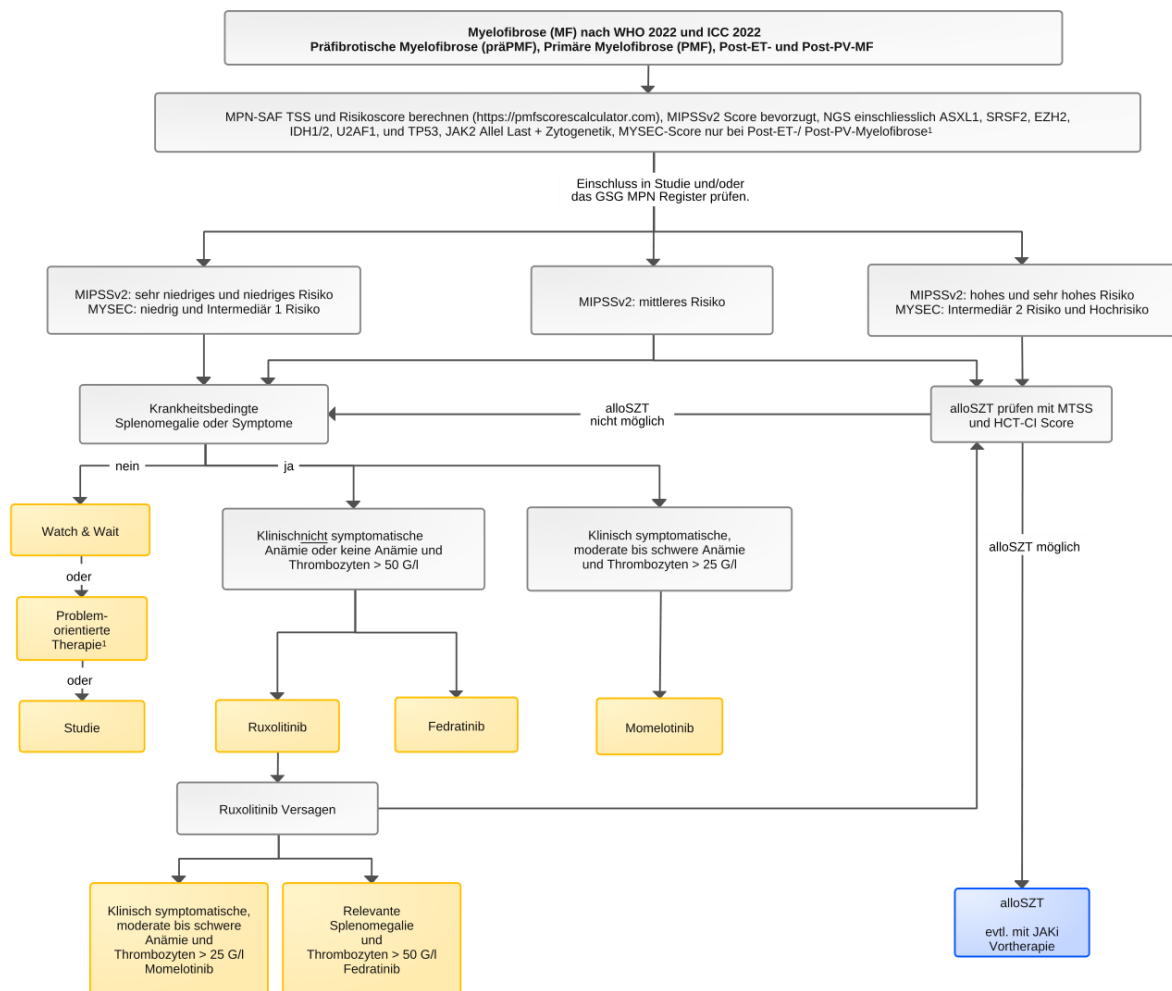


Abbildung 1-1: Therapiealgorithmus der Myelofibrose – Risiko und medikamentöse Therapie

Quelle: Griebhammer et al. 2025, <https://www.onkopedia.com/s/AS33SS>, Zugriff am 22.10.2025. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei der Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind gemäß Entscheidungsalgorithmus des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur Bestimmung der zVT in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Da sich die Kriterien 1 bis 4 für Patientenpopulation a) und b) stark überschneiden, stellt GlaxoSmithKline (GSK) seine Position nachfolgend für beide Patientenpopulationen zusammen dar.

Zu 1:

Im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Behandlung der Splenomegalie oder Symptome bei Patienten mit MF sind – neben Momelotinib – die beiden Wirkstoffe Ruxolitinib und Fedratinib zugelassen.

Da sich im Laufe der Behandlung mit Ruxolitinib und Fedratinib allerdings eine Anämie entwickeln oder verschlechtern kann, wird in der Fachinformation von Ruxolitinib und Fedratinib empfohlen, dass bei Entwicklung einer Anämie ggf. Bluttransfusionen verabreicht werden müssen.

RBC-Transfusionen stellen laut Leitlinien und dem Versorgungsalltag eine der wichtigsten Behandlungsoptionen für die Anämie in der MF dar. Zur Vermeidung einer mit Komplikationen verbundenen Eisenüberladung kann die Gabe von RBC-Transfusionen in Kombination mit einer patientenindividuellen Chelattherapie erfolgen. Hierfür sind die Eisenchelatoren Deferasirox und Deferoxamin zugelassen.

Zu 2:

Grundsätzlich stehen als nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen der Myelofibrose (MF) eine allogene Stammzelltransplantation, eine Milzbestrahlung oder eine Splenektomie zur Verfügung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die allogene Stammzelltransplantation stellt zwar die einzige Behandlungsoption mit Heilungsaussicht dar, ist jedoch im vorliegenden Anwendungsgebiet von Momelotinib nicht indiziert, da hier ein nicht-kurativer, symptomatischer Therapieansatz im Vordergrund steht und die Stammzelltransplantation nur für ausgewählte Patienten aufgrund des therapieassoziierten Risikoprofils angezeigt ist. Der klinische Stellenwert von Milzbestrahlung und Splenektomie in der Therapie der MF wird als vernachlässigbar eingestuft. All diese Maßnahmen sind zudem mit erheblichen Risiken verbunden bzw. erfordern entsprechende Voraussetzungen seitens der Patienten und kommen daher im o. g. Anwendungsgebiet nicht regelhaft zur Anwendung.

Zu 3:

Für die bereits aufgeführten JAKi Ruxolitinib und Fedratinib liegen neben ihrer Zulassung auch Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- Ruxolitinib: Beschluss vom 06. November 2014 – Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best Supportive Care
- Fedratinib: Beschluss vom 21. August 2025 – Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt

Zu 4:

Das Anwendungsgebiet von Momelotinib umfasst sowohl die Behandlung der Splenomegalie und/oder Symptome als auch explizit das Vorliegen einer moderaten bis schweren Anämie.

Splenomegalie und/oder Symptome: Sowohl in nationalen als auch internationalen Leitlinien wird der Stellenwert von Ruxolitinib, Momelotinib und Fedratinib als Therapiestandard in der Behandlung der Splenomegalie und/oder Symptomen bei JAKi-naiven MF-Patienten hervorgehoben, wobei Fedratinib in der Realversorgung in Deutschland bei diesen Patienten eine vernachlässigbare Rolle spielt. Nach den Empfehlungen der aktualisierten nationalen Leitlinie beeinflusst eine behandlungsbedürftige Anämie wie im vorliegenden Anwendungsgebiet die Therapieentscheidung maßgeblich. Nach Ruxolitinib-Vorthherapie kommt in der Zweitlinienbehandlung neben einem Wechsel auf Momelotinib oder Fedratinib aufgrund eines Mangels an weiteren Therapiealternativen regelhaft eine erneute Behandlung mit Ruxolitinib („Re-Challenge“) nach einer Dosisanpassung und/oder Therapieunterbrechung zum Einsatz. Daten aus der klinischen Praxis zeigen, dass Ärzte zur symptomatischen Behandlung der MF – trotz vorliegender Toxizitäten – im Rahmen einer Best Available Therapy häufig weiterhin Ruxolitinib einsetzen. So zeigte eine aktuelle Studie basierend auf deutschen Krankenkassen-Abrechnungsdaten aus dem Jahr 2021, dass unter den Ruxolitinib-vorbehandelten MF-Patienten in der zweiten oder höheren Therapielinie 84,9% erneut eine Behandlung mit Ruxolitinib erhielten. Lediglich 4,6% dieser Patienten erhielten Fedratinib in der Zweitlinie trotz dessen arzneimittelrechtlicher Zulassung im Februar 2021.

Moderate bis schwere Anämie: Der aktualisierte Onkopedia-Therapiealgorithmus definiert klar, dass das Vorliegen einer klinisch relevanten Anämie eine zentrale Rolle bei der Therapieentscheidung spielt und eine klare Differenzierung zwischen Patienten mit und ohne Anämie erforderlich macht. Diese Differenzierung gilt entsprechend des Therapiealgorithmus unabhängig davon, ob die Patienten bereits einen JAKi erhalten haben oder nicht (JAKi-naive und -vorbehandelte Patienten). Auch in der NCCN-Leitlinie wird der Stellenwert der Anämie bei der Therapieentscheidung hervorgehoben, indem sie neben Momelotinib unter den in Deutschland verfügbaren antianämischen Therapien insbesondere die RBC-Transfusionen sowie die Kombination von Ruxolitinib mit Luspatercept oder ESA (Epoetin alfa und Darbepoetin alfa) empfiehlt.

Das Vorliegen einer Anämie beeinflusst entsprechend die Auswahl der Therapie maßgeblich. Insbesondere bei Patienten mit moderater bis schwerer Anämie besteht auch bei einer Therapieumstellung von Ruxolitinib auf Fedratinib die Problematik der Anämie und/oder Thrombozytopenie weiterhin bzw. würde diese nicht adressiert werden, da Fedratinib, ebenso wie Ruxolitinib, myelosuppressiv wirkt. Zusätzliche Anämiebehandlungen zur Therapie mit JAKi, insbesondere RBC-Transfusionen, sind daher integraler Bestandteil der Standardbehandlung von MF-Patienten mit behandlungsbedürftiger Anämie.

Ohne Momelotinib am Markt besteht für die anämische Patientengruppe ein besonderer therapeutischer Bedarf, der durch Ruxolitinib oder Fedratinib allein nicht gedeckt wird. Eine zVT, die lediglich aus einem JAKi besteht, würde somit den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht adäquat abbilden, da sie die spezifische Herausforderung bei MF-Patienten mit Anämie unberücksichtigt ließe.

Es ist daher anzunehmen, dass – ohne Momelotinib am Markt – der allgemein anerkannte Therapiestandard, sowie der reale Versorgungskontext für anämische Patienten durch die Kombination aus:

1. einem JAKi (Ruxolitinib oder Fedratinib) zur Behandlung der Splenomegalie und/oder Symptome

und

2. einer individuellen Anämie-spezifischen Behandlung

wiedergegeben wird.

In der Gesamtbetrachtung des geplanten Anwendungsgebietes ergibt sich daher eine zVT bestehend aus Ruxolitinib oder Fedratinib in Kombination mit einer zusätzlichen individuellen Anämie-spezifischen Behandlung sowohl für JAKi-naive als auch Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten.

Fazit:

Für die Behandlung der Splenomegalie und/oder Symptome bei JAKi-naiven MF-Patienten werden in relevanten Leitlinien Ruxolitinib, Momelotinib und Fedratinib als Therapiestandard empfohlen. In der Realversorgung spielt Fedratinib bei JAKi-naiven Patienten in Deutschland jedoch eine untergeordnete Rolle. Nach einer Ruxolitinib-Vorthherapie wird in der Zweitlinie neben einem Wechsel auf Momelotinib oder Fedratinib mangels weiterer Therapiealternativen häufig eine „Re-Challenge“ mit Ruxolitinib durchgeführt. Da Momelotinib das zu bewertende Arzneimittel darstellt, kann es nicht als Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Der aktualisierte Onkopedia-Therapiealgorithmus definiert darüber hinaus klar, dass das Vorliegen einer klinisch relevanten Anämie eine zentrale Rolle bei der Therapieentscheidung spielt und eine klare Differenzierung zwischen Patienten mit und ohne Anämie erforderlich macht. Internationale Leitlinien, wie die der NCCN, unterstreichen die Bedeutung einer Kombinationstherapie bestehend aus einem JAKi und einer zusätzlichen Anämie-spezifischen Behandlung bei MF-Patienten mit Anämie.

Eine alleinige Behandlung mit einem JAKi spiegelt somit nicht den realen Versorgungskontext und den, ohne Momelotinib am Markt, ungedeckten medizinischen Bedarf der anämischen Patienten wider. Eine Ergänzung der JAKi-Therapie um eine individuelle Anämie-spezifische Behandlung für die Zielpopulation von Momelotinib ist somit – auch nach Ansicht des G-BA – unerlässlich.

Daher ist die zVT für Momelotinib im vorliegenden Anwendungsgebiet:

- Ruxolitinib oder Fedratinib und eine individuelle Anämie-spezifische Behandlung (Patientenpopulation a und b)

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Kurzzusammenfassung

Myelofibrose ist eine aggressive Form von Knochenmarkkrebs, die sich in Form von Splenomegalie, konstitutionellen Symptomen und Zytopenien, insbesondere Anämie, äußert. Annähernd alle Patienten mit MF entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung eine Anämie, davon 60% der Patienten bereits innerhalb eines Jahres nach der Diagnosestellung. Für Patienten mit MF und Anämie gibt es nur eingeschränkte Therapieoptionen. Die bisherigen zur Behandlung der MF zugelassenen JAK-Inhibitoren Ruxolitinib und Fedratinib können zudem eine bestehende Anämie verstärken, worauf Dosisreduktionen – ihrerseits verbunden mit dem Risiko für eine eingeschränkte Wirksamkeit des JAKi gegen die übrigen MF-Symptome – und/oder zusätzliche Therapien wie Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten (für eine harmonisierte Darstellung im Dossier als RBC-Transfusionen bezeichnet) notwendig werden können. Patientenindividuell können diese Transfusionen eine erhebliche Belastung darstellen und mit dem Risiko für nachgelagerte Komplikationen einhergehen.

Momelotinib ist der erste zugelassene JAKi, der alle drei Ausprägungen der MF therapeutisch adressieren kann und über drei Phase-III-Studien hinweg eine Verbesserung von Splenomegalie, konstitutionellen Symptomen und Anämieparametern gezeigt hat.

Zur Bestimmung des Zusatznutzens von Momelotinib in der o.g. Indikation legt GSK die Ergebnisse der zur Zulassung eingereichten Studien SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2 und MOMENTUM (ergänzend dargestellt) vor. Dabei werden – entsprechend dem Anwendungsgebiet – für die Auswertung der patientenrelevanten Endpunkte nur Patienten mit moderater bis schwerer Anämie herangezogen, d. h. randomisierte Patienten mit einem Baseline-Hämoglobin(Hb)-Wert <10 g/dl.

JAKi-naive Patienten (Patientenpopulation a)

Der medizinische Zusatznutzen von Mometotinib zur Behandlung von JAKi-naiven Patienten mit moderater bis schwerer Anämie im Vergleich zu Ruxolitinib wurde anhand der relevanten Teilpopulation (Patienten mit Hb-Wert zu Baseline <10 g/dl, mITT, mSAF) der bewertungsrelevanten Zulassungsstudie SIMPLIFY-1 untersucht. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie, zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Mometotinib gegenüber Ruxolitinib bei Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die zuvor keine Behandlung mit einem JAKi erhalten haben. In Tabelle 1-7 sind die patientenrelevanten Ergebnisse zusammenfassend dargestellt.

JAKi-naive Patienten mit moderater bis schwerer Anämie von der Therapie mit Mometotinib gegenüber Ruxolitinib mit der Option einer zusätzlichen individuellen Anämie-spezifischen Behandlung insbesondere hinsichtlich eines signifikant reduzierten Transfusionsbedarfs bei vergleichbaren Milzansprechraten. Gleichzeitig zeigt sich die Wirksamkeit von Mometotinib auch hinsichtlich eines Symptomansprechens.

Damit adressiert Mometotinib als erster zugelassener JAKi therapeutisch alle drei klinischen Hauptmerkmale der MF – krankheitsbedingte Splenomegalie, konstitutionelle Symptome und Anämie, häufig zusammen mit weiteren Zytopenien. Unter bisher zugelassenen JAKi werden die Anämie und Transfusionsbedürftigkeit bislang eher verstärkt. Die Relevanz der nachgewiesenen Ergebnisse zeigt sich insbesondere vor dem Hintergrund, dass insgesamt 38% aller Patienten mit MF zum Zeitpunkt ihrer Diagnose einen Hb-Wert <10 g/dl aufweisen und somit bereits moderat bzw. schwer anämisch sind.

Zudem entwickeln annähernd alle Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung eine Anämie und in der Folge eine Transfusionsabhängigkeit. Hinsichtlich der RBC-Transfusionen ist zudem mit schwerwiegenden Komplikationen, Infektionen und Nebenwirkungen zu rechnen, wie z. B. mit Transfusionsreaktionen, Flüssigkeitsüberlastung, Alloimmunisierung und Eisentoxizität. Häufige Transfusionsbesuche beim Arzt können zudem zu vermehrten Arbeitsausfällen, Gesundheitskosten und weiteren Beeinträchtigungen wie einer eingeschränkten privaten Planbarkeit, einem dauerhaften Termin- und Reiseaufwand sowie einer zunehmenden emotionalen Belastung führen. Ein breiter Evidenzkörper zeigt zudem einen klaren Zusammenhang zwischen einer Transfusionsabhängigkeit bei MF und einem damit verbundenen verringerten Gesamtüberleben. Zusätzlich führen auch die MF-bedingten Zytopenien wie Anämie selbst zu Einschränkungen in der Lebensqualität und einem kürzeren Gesamtüberleben für die Patienten bei deutlich erhöhtem therapeutischem Aufwand und zusätzlichen Kosten. Daher sind sowohl die transfusionsbezogenen Endpunkte als auch die Anämie selbst als erheblich patientenrelevant zu beurteilen. Die zielgerichtete Behandlung von Anämie und damit die Vermeidung von regelmäßigen Transfusionen ist bei gleichzeitiger Kontrolle der Splenomegalie und konstitutionellen Symptome ein wesentliches Therapieziel bei MF.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ergebnisse der RCT-Phase der Studie SIMPLIFY-1 für JAKi-naive Patienten – Ableitung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=86) vs. Ruxolitinib (N=94) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ableitung des Zusatznutzens
SIMPLIFY-1		
Mortalität (mITT-Population ^{a)})		
Gesamtüberleben		
Gesamtüberleben	<i>Anteil an verstorbenen Patienten, n (%):</i> 5 (5.8%) vs. 1 (1.1%) <i>Median (95% KI) (Monate):</i> NE (5.68, NE) vs. NE (NE, NE) HR (adjustiert): 6.04 (0.69, 53.18); 0.080	-
Morbidität (mITT-Population ^{a)})		
Leukämische Transformation		
Zeit bis zur leukämischen Transformation	<i>Anteil an Patienten mit leukämischer Transformation, n (%):</i> 1 (1.2%) vs. 0 <i>Median (95% KI) (Monate):</i> NE (NE, NE) vs. NE (NE, NE) HR (adjustiert): >999.99 (0.00, NE); 0.14	-
Milz- und Symptomansprechen		
<i>Milzansprechen</i>		
Milzansprechrage zu Woche 24	<i>Responder, n (%):</i> 27 (31.4%) vs. 31 (33.0%) Inverses RR (adjustiert): 1.00 (0.65, 1.52); 0.98	-
<i>Symptomansprechen mittels MPN-SAF</i>		
Responderanalyse zum MPN-SAF Mean Symptom Score zu Woche 24 - Ansprechen definiert als Verbesserung des MSS27 um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite	<i>Responder, n (%):</i> 18 (20.9%) vs. 19 (20.2%) Inverses RR (adjustiert): 1.03 (0.60, 1.77); 0.91	-
<i>Symptomansprechen mittels mMPN-SAF TSS</i>		
Responderanalyse zum Symptomansprechen mittels TSS zu Woche 24 – Ansprechen definiert als Reduktion des TSS um $\geq 50\%$ vom Baseline-Wert	MMB (N=84) vs. RUX (N=93) <i>Responder, n (%):</i> 21 (25.0%) vs. 33 (35.5%) Inverses RR (adjustiert): 1.47 (0.93, 2.32); 0.098	-
Zeit bis zum Symptomansprechen mittels TSS – Ansprechen definiert als Reduktion des TSS um $\geq 50\%$ vom Baseline-Wert	<i>Anteil an Patienten mit Symptomansprechen, n (%):</i> 32 (37.2%) vs. 39 (41.5%) <i>Median (95% KI) (Wochen):</i> NE (20.14, NE) vs. NE (23.71, NE) Inverses HR (adjustiert): 1.13 (0.71, 1.82); 0.66	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension	Momelotinib (N=86) vs. Ruxolitinib (N=94)	Ableitung des Zusatznutzens
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer (95% KI); p-Wert	
SIMPLIFY-1		
<i>Fatigue mittels BFI</i>		
Responderanalyse: Verbesserung des BFI um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 24	Responder, n (%): 21 (24.4%) vs. 26 (27.7%) Inverses RR (unadjustiert)^b : 1.13 (0.69, 1.86); 0.62	-
Responderanalyse: Verschlechterung des BFI um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 24	Responder, n (%): 7 (8.1%) vs. 4 (4.3%) RR (adjustiert) : 1.80 (0.55, 5.88); 0.33	-
Transfusionsbezogene Endpunkte		
<i>Transfusionsunabhängigkeit</i>		
Anteil an Patienten ohne RBC-Transfusion und ohne Hb-Wert < 8 g/dl für 24 Wochen (während der RCT-Phase)	Responder, n (%): 29 (33.7%) vs. 16 (17.0%) Inverses RR (adjustiert) : 0.44 (0.26, 0.73); 0.002	erheblich
Anteil an Patienten ohne RBC-Transfusion für 24 Wochen (während der RCT-Phase)	Responder, n (%): 33 (38.4%) vs. 19 (20.2%) Inverses RR (adjustiert) : 0.47 (0.30, 0.75); 0.001	beträchtlich
Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit ^c zu Woche 24	Responder, n (%): 40 (46.5%) vs. 25 (26.6%) Inverses RR (adjustiert) : 0.53 (0.35, 0.78); 0.001	beträchtlich
Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit ^c zu Woche 24 für Patienten der mITT, die zu Baseline TD waren	MMB (N=49) vs. RUX (N=43) Responder, n (%): 16 (32.7%) vs. 8 (18.6%) Inverses RR (adjustiert) : 0.56 (0.27, 1.18); 0.13	-
Zeit bis zur RBC-Transfusionsunabhängigkeit	Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit, n (%): 47 (54.7%) vs. 31 (33.0%) Median (95% KI) (Wochen): 14.29 (12.14, 23.57) vs. NE (NE, NE) Inverses HR (adjustiert) : 0.31 (0.19, 0.50); < 0.001	erheblich
<i>Transfusionsabhängigkeit</i>		
Anteil an Patienten mit mindestens 4 Einheiten an RBC-Transfusionen oder Hb < 8 g/dl in den vorangegangenen 8 Wochen zu Woche 24 ^d	Anteil an Patienten mit mindestens 4 Einheiten an RBC-Transfusionen oder Hb < 8 g/dl in den vorangegangenen 8 Wochen zu Woche 24, n (%): 41 (47.7%) vs. 58 (61.7%) RR (adjustiert) : 0.74 (0.57, 0.96); 0.024	gering
Anteil an Patienten mit mindestens 12 Einheiten an RBC-Transfusionen in der RCT-Phase	Anteil an Patienten mit mindestens 12 Einheiten an RBC-Transfusionen in der RCT-Phase, n (%): 15 (17.4%) vs. 32 (34.0%) RR (adjustiert) : 0.47 (0.28, 0.79); 0.004	beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=86) vs. Ruxolitinib (N=94) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ableitung des Zusatznutzens
SIMPLIFY-1		
Zeit bis zur 12. RBC-Transfusionseinheit	<i>Anteil an Patienten mit 12. RBC-Transfusionseinheit, n (%):</i> 15 (17.4%) vs. 32 (34.0%) <i>Median (95% KI) (Wochen):</i> NE (NE, NE) vs. NE (NE, NE) HR (adjustiert): 0.44 (0.24, 0.82); 0.011	beträchtlich
Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionen an mind. 6 Zeitpunkten zu Woche 24 (davon ≥ 4 Zeitpunkte zwischen Woche 1 und Woche 16 und ≥ 2 Zeitpunkte zwischen Woche 17 und Woche 24) ^c	<i>Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionen an ≥ 6 Zeitpunkten zu Woche 24 davon ≥ 4 Zeitpunkte zwischen Woche 1 – 16 und ≥ 2 Zeitpunkte zwischen Woche 17 – 24, n (%):</i> 19 (22.1%) vs. 34 (36.2%) RR (adjustiert): 0.56 (0.35, 0.88); 0.012	beträchtlich
<i>Sonstige transfusionsbezogene Analysen</i>		
Zeit bis zur ersten RBC-Transfusionseinheit	<i>Anteil an Patienten mit erster RBC-Transfusionseinheit, n (%):</i> 48 (55.8%) vs. 74 (78.7%) <i>Median (95% KI) (Wochen):</i> 10.14 (5.14, NE) vs. 4.71 (4.14, 6.29) HR (adjustiert): 0.56 (0.39, 0.81); 0.003	beträchtlich
Zeit bis zur dritten RBC-Transfusionseinheit	<i>Anteil an Patienten mit dritter RBC-Transfusionseinheit, n (%):</i> 34 (39.5%) vs. 70 (74.5%) <i>Median (95% KI) (Wochen):</i> NE (14.71, NE) vs. 8.21 (6.57, 10.14) HR (adjustiert): 0.36 (0.24, 0.55); <0.001	erheblich
Zeit bis zur fünften RBC-Transfusionseinheit	<i>Anteil an Patienten mit fünfter RBC-Transfusionseinheit, n (%):</i> 27 (31.4%) vs. 55 (58.5%) <i>Median (95% KI) (Wochen):</i> NE (NE, NE) vs. 14.14 (10.29, NE) HR (adjustiert): 0.41 (0.25, 0.65); <0.001	erheblich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=86) vs. Ruxolitinib (N=94) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ableitung des Zusatznutzens
SIMPLIFY-1		
Veränderung der durchschnittlichen Anzahl an transfundierten RBC-Einheiten in 8-Wochen-Intervallen gegenüber Baseline (MMRM-Analyse) ^f	<p><i>Veränderung gegenüber Baseline: Intervall 1 (Woche 1 bis Woche 8)</i> n: 86 vs. 94 Differenz LSM: -1.66 (-2.30, -1.03); < 0.001 Hedges' g: -0.700 (-1.001, -0.399)</p> <p><i>Veränderung gegenüber Baseline: Intervall 2 (Woche 9 bis Woche 16)</i> n: 79 vs. 94 Differenz LSM: -2.02 (-2.79, -1.25); < 0.001 Hedges' g: -0.738 (-1.047, -0.429)</p> <p><i>Veränderung gegenüber Baseline: Intervall 3 (Woche 17 bis Woche 24)</i> n: 77 vs. 91 Differenz LSM: -1.49 (-2.26, -0.73); < 0.001 Hedges' g: -0.557 (-0.866, -0.248)</p>	mindestens gering
Patient Global Impression of Change (PGIC)		
Responderanalyse: positive Responder (definiert als Patienten mit jeglicher Symptomverbesserung, also „ganz erheblich verbessert“, „deutlich verbessert“ oder „geringfügig verbessert“) zu Woche 24	<p><i>Responder, n (%):</i> 55 (64.0%) vs. 70 (74.5%) Inverses RR (adjustiert): 1.19 (0.97, 1.44); 0.088</p>	-
Responderanalyse: negative Responder (definiert als Patienten mit jeglicher Symptomverschlechterung, also „ganz erheblich verschlechtert“, „deutlich verschlechtert“ oder „geringfügig verschlechtert“) zu Woche 24	<p><i>Responder, n (%):</i> 5 (5.8%) vs. 5 (5.3%) RR (unadjustiert)^b: 1.09 (0.33, 3.65); 0.88</p>	-
EQ-5D VAS		
Responderanalyse: Verbesserung im EQ-5D VAS Score um ≥15% der Skalenspannweite zu Woche 24	<p><i>Responder, n (%):</i> 20 (23.3%) vs. 21 (22.3%) Inverses RR (unadjustiert)^b: 0.96 (0.56, 1.65); 0.88</p>	-
Responderanalyse: Verschlechterung im EQ-5D VAS Score um ≥15% der Skalenspannweite zu Woche 24	<p><i>Responder, n (%):</i> 6 (7.0%) vs. 8 (8.5%) RR (unadjustiert)^b: 0.82 (0.30, 2.27); 0.70</p>	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=86) vs. Ruxolitinib (N=94) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ableitung des Zusatznutzens
SIMPLIFY-1		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mITT-Population ^a)		
Short Form Questionnaire-36 Version 2 (SF-36v2) ^g		
Responderanalyse: Verbesserung des PCS um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 24	<i>Responder, n (%)</i> : 13 (15.1%) vs. 9 (9.6%) Inverses RR (adjustiert) : 0.67 (0.30, 1.48); 0.32	-
Responderanalyse: Verschlechterung des PCS um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 24	<i>Responder, n (%)</i> : 2 (2.3%) vs. 5 (5.3%) RR (unadjustiert) ^b : 0.44 (0.09, 2.20); 0.31	-
Responderanalyse: Verbesserung des MCS um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 24	<i>Responder, n (%)</i> : 6 (7.0%) vs. 10 (10.6%) Inverses RR (unadjustiert) ^b : 1.52 (0.58, 4.02); 0.39	-
Responderanalyse: Verschlechterung des MCS um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 24	<i>Responder, n (%)</i> : 4 (4.7%) vs. 5 (5.3%) RR (unadjustiert) ^b : 0.87 (0.24, 3.15); 0.84	-
Sicherheit (mSAF-Population ^h)		
Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad)	<i>Anzahl an Patienten mit UE, n (%)</i> : 81 (94.2%) vs. 91 (96.8%) RR (unadjustiert) : 0.97 (0.91, 1.04); 0.40	-
Gesamtrate UE \leq Grad 2	<i>Anzahl an Patienten mit UE \leq Grad 2, n (%)</i> : 77 (89.5%) vs. 90 (95.7%) RR (unadjustiert) : 0.94 (0.86, 1.02); 0.12	-
Gesamtrate UE \geq Grad 3	<i>Anzahl an Patienten mit UE \geq Grad 3, n (%)</i> : 42 (48.8%) vs. 52 (55.3%) RR (unadjustiert) : 0.88 (0.67, 1.17); 0.39	-
PT Anämie \geq Grad 3	<i>Anzahl an Patienten mit PT Anämie \geq Grad 3, n (%)</i> : 10 (11.6%) vs. 26 (27.7%) RR (unadjustiert) : 0.42 (0.22, 0.82); 0.011	beträchtlich ⁱ
Gesamtrate SUE	<i>Anzahl an Patienten mit SUE, n (%)</i> : 26 (30.2%) vs. 23 (24.5%) RR (unadjustiert) : 1.24 (0.77, 1.99); 0.39	-
Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UE	<i>Anzahl an Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE, n (%)</i> : 17 (19.8%) vs. 5 (5.3%) RR (unadjustiert) : 3.72 (1.43, 9.64); 0.007	- ^j
Gesamtrate UESI (jeglicher Schweregrad)	<i>Anzahl an Patienten mit UESI (jeglicher Schweregrad), n (%)</i> : 79 (91.9%) vs. 88 (93.6%) RR (unadjustiert) : 0.98 (0.90, 1.07); 0.65	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=86) vs. Ruxolitinib (N=94) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ableitung des Zusatznutzens
SIMPLIFY-1		
Gesamtrate UESI ≤ Grad 2	Anzahl an Patienten mit UESI ≤ Grad 2, n (%): 76 (88.4%) vs. 87 (92.6%) RR (unadjustiert): 0.95 (0.87, 1.05); 0.34	-
Gesamtrate UESI ≥ Grad 3	Anzahl an Patienten mit UESI ≥ Grad 3, n (%): 33 (38.4%) vs. 26 (27.7%) RR (unadjustiert): 1.39 (0.91, 2.12); 0.13	-
Gesamtrate schwerwiegende UESI	Anzahl an Patienten mit schwerwiegenden UESI, n (%): 24 (27.9%) vs. 19 (20.2%) RR (unadjustiert): 1.38 (0.82, 2.34); 0.23	-
<p>Im gesamten Modul 1 wird zur Trennung der Dezimalstellen ein Punkt “.” verwendet (englische Schreibweise). Bei OR, RR und HR sollte ein Nutzen zugunsten der Studienbehandlung immer einem Risiko oder einer Ratio unter 1 entsprechen. Daher werden im gesamten Modul 1 für binäre Endpunkte bzw. Ereigniszeitanalysen mit einem positiven Ergebnis das inverse RR sowie das inverse OR bzw. das inverse HR angegeben.</p> <p>a: Die mITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline</p> <p>b: Wenn bei adjustierten Analysen (Wirksamkeitsendpunkte) des relativen Risikos keine Ergebnisse berechnet werden können, weil das modifizierte Poisson-Regressionsmodell nicht konvergiert und diese Werte als NE dargestellt werden (siehe Modul 4), wird das unadjustierte relative Risiko zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>c: Transfusionsunabhängigkeit (Transfusion Independence, TI) wird definiert als: keine RBC-Transfusionen und Hämoglobinlevel nicht <8 g/dl in den vorangegangenen 12 Wochen. Fälle, die mit klinisch manifesten Blutungen einhergehen, werden ausgeschlossen.</p> <p>d: Transfusionsabhängigkeit (Transfusion Dependence, TD) wird definiert als: mindestens 4 Einheiten an RBC-Transfusionen oder Hämoglobinlevel <8 g/dl in den vorangegangenen 8 Wochen. Fälle, die mit klinisch manifesten Blutungen einhergehen, werden ausgeschlossen.</p> <p>e: Zu jedem Zeitpunkt wurde mindestens eine RBC-Transfusionseinheit gegeben.</p> <p>f: Bei der MMRM-Analyse wurde Baseline definiert als 8-Wochen-Intervall vor Randomisierung. Intervall 1 ist definiert als Woche 1 bis Woche 8, Intervall 2, als Woche 9 bis Woche 16 und Intervall 3 als Woche 17 bis Woche 24.</p> <p>g: Beim SF36 v2 zeigt sich bei der Responderanalyse Verschlechterung der Domäne „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ um ≥15% der Skalenspannweite zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil für Momelotinib (RR=0.25 (0.07, 0.86); p=0.027).</p> <p>h: Die mSAF-Population umfasst alle randomisierten Patienten mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline, die mindestens eine Dosis eines randomisierten Studienmedikaments erhalten haben.</p> <p>i: Im Detail zeigt sich bei den Ergebnissen zu schweren UE (CTCAE-Grad ≥3) für den PT Anämie ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Momelotinib gegenüber Ruxolitinib.</p> <p>j: Gemäß Studienprotokoll konnte die Dosis von Momelotinib und Ruxolitinib beim Auftreten von UE schrittweise reduziert oder ausgeschlichen und abgesetzt werden. Hierbei konnte die Dosis von Ruxolitinib häufiger angepasst werden als von Momelotinib, bevor die Behandlung unterbrochen werden musste oder ein Therapieabbruch erfolgte. In der Studienpopulation der Studie SIMPLIFY-1 wurde bei mehr als doppelt so vielen Patienten, die in den Ruxolitinib-Arm randomisiert wurden, als bei Patienten, die mit Momelotinib behandelt wurden, die Dosis der Studienmedikation reduziert oder die Therapie unterbrochen (56.0% versus 26.2%). Die im Studienprotokoll festgelegten Bestimmungen zur Dosismodifikation könnten somit zu einem höheren Anteil an Dosisreduktionen im Ruxolitinib-Arm und in der Folge geringeren Anteil an Therapieabbrüchen unter Therapie mit Ruxolitinib geführt haben.</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>		

Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten (Patientenpopulation b)

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Momelotinib zur Behandlung von Ruxolitinib-vorbehandelten Patienten mit moderater bis schwerer Anämie werden die zur Zulassung eingereichten Studien SIMPLIFY-2 und MOMENTUM (ergänzend dargestellt) herangezogen.

SIMPLIFY-2

Die Studie SIMPLIFY-2 ist eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Ermittlung der Wirksamkeit und Sicherheit von Momelotinib im Vergleich zur „Best available therapy“ (BAT; beste verfügbare Therapie) bei Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit vorangegangener Ruxolitinib-Therapie, unter welcher Patienten transfusionsbedürftig waren oder eine schwere (\geq Grad 3) Thrombozytopenie, Anämie oder Blutung einhergehend mit reduzierter Dosis von Ruxolitinib entwickelt haben.

Die eingeschlossenen Patienten wurden bereits mit dem JAKi Ruxolitinib therapiert und die meisten Patienten (88.5%, ITT), die in den Vergleichsarm randomisiert worden waren, erhielten trotz der mit der vorangegangenen Behandlung assoziierten Toxizitäten wie Anämie und/oder Thrombozytopenie gemäß patientenindividueller Prüfarztentscheidung weiterhin Ruxolitinib als beste verfügbare Therapie. Dieses Vorgehen ist aus Mangel an Alternativen auch aktuell eine häufig eingesetzte Strategie in der Therapiefortführung nach Ruxolitinib-Vorthherapie. Hierbei wird die Behandlung mit Ruxolitinib trotz hämatologischer Komplikationen nach einer Dosisanpassung und/oder einer Therapieunterbrechung fortgesetzt („Re-Challenge“). Die Studie SIMPLIFY-2 bildet somit den deutschen Versorgungskontext adäquat ab. In Tabelle 1-8 sind die Ergebnisse zusammenfassend dargestellt.

SIMPLIFY-2 belegt, dass moderat bis schwer anämische Patienten (Patienten mit Hb-Wert zu Baseline <10 g/dl, mITT, mSAF) mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF und Ruxolitinib-Vorbehandlung von einer Therapieumstellung zu Momelotinib im Vergleich zur BAT profitieren. Dies zeigt sich in dieser stark vorbehandelten und anämischen Population insbesondere durch ein signifikant verbessertes Symptomansprechen bei einem gleichzeitig deutlich reduzierten Transfusionsbedarf sowie vergleichbaren Milzansprechraten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ergebnisse der RCT-Phase der Studie SIMPLIFY-2 für Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten – Ableitung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=66) vs. BAT (N=39) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ableitung des Zusatznutzens
SIMPLIFY-2		
Mortalität (mITT-Population ^{a)})		
Gesamtüberleben		
Gesamtüberleben	<i>Anteil an verstorbenen Patienten, n (%):</i> 4 (6.1%) vs. 5 (12.8%) <i>Median (95% KI) (Monate):</i> NE (NE, NE) vs. NE (NE, NE) HR (adjustiert): 0.46 (0.12, 1.74); 0.29	-
Morbidität (mITT-Population ^{a)})		
Leukämische Transformation		
Zeit bis zur leukämischen Transformation	<i>Anteil an Patienten mit leukämischer Transformation, n (%):</i> 2 (3.0%) vs. 1 (2.6%) <i>Median (95% KI) (Monate):</i> NE (NE, NE) vs. NE (NE, NE) HR (adjustiert): 1.51 (0.13, 17.97); 0.67	-
Milz- und Symptomansprechen		
<i>Milzansprechen</i>		
Milzansprechrage zu Woche 24	<i>Responder, n (%):</i> 6 (9.1%) vs. 2 (5.1%) Inverses RR (adjustiert): 0.60 (0.12, 2.93); 0.53	-
<i>Symptomansprechen mittels MPN-SAF</i>		
Responderanalyse zum MPN-SAF Mean Symptom Score zu Woche 24 - Ansprechen definiert als Verbesserung des MSS27 um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite	<i>Responder, n (%):</i> 4 (6.1%) vs. 1 (2.6%) Inverses RR (adjustiert): 0.35 (0.04, 2.86); 0.33	-
<i>Symptomansprechen mittels mMPN-SAF TSS</i>		
Responderanalyse zum Symptomansprechen mittels TSS-Gesamtscore zu Woche 24 – Ansprechen definiert als Reduktion des TSS um $\geq 50\%$ vom Baseline-Wert	MMB (N=65) vs. BAT (N=38) <i>Responder, n (%):</i> 21 (32.3%) vs. 1 (2.6%) Inverses RR (adjustiert): 0.08 (0.01, 0.54); 0.010	erheblich
Zeit bis zum Symptomansprechen mittels TSS-Gesamtscore – Ansprechen definiert als Reduktion des TSS um $\geq 50\%$ vom Baseline-Wert	<i>Anteil an Patienten mit Symptomansprechen, n (%):</i> 27 (40.9%) vs. 4 (10.3%) <i>Median (95% KI) (Wochen):</i> 25.00 (16.14, NE) vs. NE (NE, NE) Inverses HR (adjustiert): 0.22 (0.08, 0.64); 0.002	erheblich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=66) vs. BAT (N=39) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ableitung des Zusatznutzens
SIMPLIFY-2		
<i>Fatigue mittels BFI</i>		
Responderanalyse: Verbesserung des BFI um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 24	Responder, n (%): 6 (9.1%) vs. 1 (2.6%) Inverses RR (unadjustiert)^b : 0.28 (0.04, 2.26); 0.23	-
Responderanalyse: Verschlechterung des BFI um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 24	Responder, n (%): 6 (9.1%) vs. 3 (7.7%) RR (unadjustiert)^b : 1.18 (0.31, 4.46); 0.81	-
Transfusionsbezogene Endpunkte		
<i>Transfusionsunabhängigkeit</i>		
Anteil an Patienten ohne RBC-Transfusion und ohne Hb-Wert < 8 g/dl für 24 Wochen (während der RCT-Phase)	Responder, n (%): 12 (18.2%) vs. 3 (7.7%) Inverses RR (adjustiert) : 0.36 (0.12, 1.07); 0.065	-
Anteil an Patienten ohne RBC-Transfusion für 24 Wochen (während der RCT-Phase)	Responder, n (%): 12 (18.2%) vs. 4 (10.3%) Inverses RR (adjustiert) : 0.47 (0.19, 1.21); 0.12	-
Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit ^c zu Woche 24	Responder, n (%): 22 (33.3%) vs. 5 (12.8%) Inverses RR (adjustiert) : 0.38 (0.17, 0.86); 0.021	beträchtlich
Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit ^c zu Woche 24 für Patienten der mITT, die zu Baseline TD waren	MMB (N=52) vs. BAT (N=25) Responder, n (%): 17 (32.7%) vs. 1 (4.0%) Inverses RR (adjustiert) : 0.13 (0.02, 0.91); 0.040	gering
Zeit bis zur RBC-Transfusionsunabhängigkeit ^d	Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit, n (%): 25 (37.9%) vs. 7 (17.9%) Median (95% KI) (Wochen): NE (19.29, NE) vs. NE (NE, NE) Inverses HR (adjustiert) : 0.32 (0.13, 0.79); 0.012	beträchtlich
<i>Transfusionsabhängigkeit</i>		
Anteil an Patienten mit mindestens 4 Einheiten an RBC-Transfusionen oder Hb < 8 g/dl in den vorangegangenen 8 Wochen zu Woche 24	Anteil an Patienten mit mindestens 4 Einheiten an RBC-Transfusionen oder Hb < 8 g/dl in den vorangegangenen 8 Wochen zu Woche 24, n (%): 39 (59.1%) vs. 28 (71.8%) RR (adjustiert) : 0.85 (0.64, 1.12); 0.24	-
Anteil an Patienten mit mindestens 12 Einheiten an RBC-Transfusionen in der RCT-Phase	Anteil an Patienten mit mindestens 12 Einheiten an RBC-Transfusionen in der RCT-Phase, n (%): 20 (30.3%) vs. 10 (25.6%) RR (unadjustiert)^b : 1.18 (0.62, 2.26); 0.61	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=66) vs. BAT (N=39) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ableitung des Zusatznutzens
SIMPLIFY-2		
Zeit bis zur 12. RBC-Transfusionseinheit	<i>Anteil an Patienten mit 12. RBC-Transfusionseinheit, n (%):</i> 20 (30.3%) vs. 10 (25.6%) <i>Median (95% KI) (Wochen):</i> NE (NE, NE) vs. NE (NE, NE) HR (adjustiert): 1.06 (0.49, 2.30); 0.767	-
Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionen an mind. 6 Zeitpunkten zu Woche 24 (davon ≥ 4 Zeitpunkte zwischen Woche 1 und Woche 16 und ≥ 2 Zeitpunkte zwischen Woche 17 und Woche 24) ^c	<i>Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionen an ≥ 6 Zeitpunkten zu Woche 24 davon ≥ 4 Zeitpunkte zwischen Woche 1 – 16 und ≥ 2 Zeitpunkte zwischen Woche 17 – 24, n (%):</i> 27 (40.9%) vs. 17 (43.6%) RR (adjustiert): 0.91 (0.58, 1.43); 0.69	-
<i>Sonstige transfusionsbezogene Analysen</i>		
Zeit bis zur ersten RBC-Transfusionseinheit	<i>Anteil an Patienten mit erster RBC-Transfusionseinheit, n (%):</i> 53 (80.3%) vs. 33 (84.6%) <i>Median (95% KI) (Wochen):</i> 2.00 (1.29, 3.43) vs. 2.14 (1.43, 4.29) HR (adjustiert): 0.75 (0.47, 1.19); 0.27	-
Zeit bis zur dritten RBC-Transfusionseinheit	<i>Anteil an Patienten mit dritter RBC-Transfusionseinheit, n (%):</i> 43 (65.2%) vs. 31 (79.5%) <i>Median (95% KI) (Wochen):</i> 8.00 (5.29, 11.14) vs. 6.00 (4.14, 10.14) HR (adjustiert): 0.57 (0.35, 0.93); 0.066	-
Zeit bis zur fünften RBC-Transfusionseinheit	<i>Anteil an Patienten mit fünfter RBC-Transfusionseinheit, n (%):</i> 36 (54.5%) vs. 27 (69.2%) <i>Median (95% KI) (Wochen):</i> 14.71 (8.43, NE) vs. 9.86 (6.57, 16.00) HR (adjustiert): 0.58 (0.34, 0.97); 0.079	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=66) vs. BAT (N=39) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ableitung des Zusatznutzens
SIMPLIFY-2		
Veränderung der durchschnittlichen Anzahl an transfundierten RBC-Einheiten in 8-Wochen-Intervallen gegenüber Baseline (MMRM-Analyse) ^f	<p><i>Veränderung gegenüber Baseline: Intervall 1 (Woche 1 bis Woche 8)</i> n: 66 vs. 38 Differenz LSM: -0.38 (-1.33, 0.56); 0.42 Hedges' g: -0.148 (-0.548, 0.251)</p> <p><i>Veränderung gegenüber Baseline: Intervall 2 (Woche 9 bis Woche 16)</i> n: 63 vs. 34 Differenz LSM: -0.30 (-1.71, 1.10); 0.67 Hedges' g: -0.086 (-0.503, 0.331)</p> <p><i>Veränderung gegenüber Baseline: Intervall 3 (Woche 17 bis Woche 24)</i> n: 58 vs. 34 Differenz LSM: -0.59 (-2.06, 0.88); 0.43 Hedges' g: -0.165 (-0.589, 0.259)</p>	-
Patient Global Impression of Change (PGIC)		
Responderanalyse: positive Responder (definiert als Patienten mit jeglicher Symptomverbesserung, also „ganz erheblich verbessert“, „deutlich verbessert“ oder „geringfügig verbessert“) zu Woche 24	<p><i>Responder, n (%):</i> 35 (53.0%) vs. 10 (25.6%) Inverses RR (adjustiert): 0.51 (0.29, 0.89); 0.018</p>	beträchtlich
Responderanalyse: negative Responder (definiert als Patienten mit jeglicher Symptomverschlechterung, also „ganz erheblich verschlechtert“, „deutlich verschlechtert“ oder „geringfügig verschlechtert“) zu Woche 24	<p><i>Responder, n (%):</i> 3 (4.5%) vs. 8 (20.5%) RR (unadjustiert)^b: 0.22 (0.06, 0.79); 0.020</p>	beträchtlich
EQ-5D VAS		
Responderanalyse: Verbesserung im EQ-5D VAS Score um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 24	<p><i>Responder, n (%):</i> 9 (13.6%) vs. 6 (15.4%) Inverses RR (adjustiert): 1.10 (0.41, 2.92); 0.85</p>	-
Responderanalyse: Verschlechterung im EQ-5D VAS Score um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 24	<p><i>Responder, n (%):</i> 5 (7.6%) vs. 2 (5.1%) RR (unadjustiert)^b: 1.48 (0.30, 7.25); 0.63</p>	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=66) vs. BAT (N=39) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ableitung des Zusatznutzens
SIMPLIFY-2		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mITT-Population ^{a)})		
Short Form Questionnaire-36 Version 2 (SF-36v2) ^g		
Responderanalyse: Verbesserung des PCS um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 24	Responder, n (%): 4 (6.1%) vs. 0 Inverses RR (unadjustiert) ^b : 0.19 (0.01, 3.37); 0.26	-
Responderanalyse: Verschlechterung des PCS um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 24	Responder, n (%): 2 (3.0%) vs. 1 (2.6%) RR (unadjustiert) ^b : 1.18 (0.11, 12.61); 0.89	-
Responderanalyse: Verbesserung des MCS um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite	Responder, n (%): 3 (4.5%) vs. 4 (10.3%) Inverses RR (adjustiert) : 1.81 (0.43, 7.62); 0.42	-
Responderanalyse: Verschlechterung des MCS um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite	Responder, n (%): 3 (4.5%) vs. 3 (7.7%) RR (unadjustiert) : 0.59 (0.13, 2.79); 0.51	-
Sicherheit (mSAF-Population ^{h)})		
Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad)	Anzahl an Patienten mit UE, n (%): 66 (100.0%) vs. 35 (89.7%) RR (unadjustiert) : 1.12 (1.00, 1.25); 0.051	-
Gesamtrate UE \leq Grad 2	Anzahl an Patienten mit UE \leq Grad 2, n (%): 64 (97.0%) vs. 34 (87.2%) RR (unadjustiert) : 1.11 (0.98, 1.26); 0.10	-
Gesamtrate UE \geq Grad 3	Anzahl an Patienten mit UE \geq Grad 3, n (%): 40 (60.6%) vs. 18 (46.2%) RR (unadjustiert) : 1.31 (0.89, 1.94); 0.17	-
Gesamtrate SUE	Anzahl an Patienten mit SUE, n (%): 23 (34.8%) vs. 9 (23.1%) RR (unadjustiert) : 1.51 (0.78, 2.93); 0.22	-
Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UE	Anzahl an Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE, n (%): 14 (21.2%) vs. 1 (2.6%) RR (unadjustiert) : 8.27 (1.13, 60.51); 0.037	- ⁱ
Gesamtrate UESI (jeglicher Schweregrad)	Anzahl an Patienten mit UESI (jeglicher Schweregrad), n (%): 65 (98.5%) vs. 34 (87.2%) RR (unadjustiert) : 1.13 (1.00, 1.28); 0.054	-
Gesamtrate UESI \leq Grad 2	Anzahl an Patienten mit UESI \leq Grad 2, n (%): 64 (97.0%) vs. 34 (87.2%) RR (unadjustiert) : 1.11 (0.98, 1.26); 0.10	-
Gesamtrate UESI \geq Grad 3	Anzahl an Patienten mit UESI \geq Grad 3, n (%): 30 (45.5%) vs. 14 (35.9%) RR (unadjustiert) : 1.27 (0.77, 2.08); 0.35	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=66) vs. BAT (N=39) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ableitung des Zusatznutzens
SIMPLIFY-2		
Gesamtrate schwerwiegende UESI	Anzahl an Patienten mit schwerwiegenden UESI, n (%): 21 (31.8%) vs. 9 (23.1%) RR (unadjustiert): 1.38 (0.70, 2.70); 0.35	-
<p>Im gesamten Modul 1 wird zur Trennung der Dezimalstellen ein Punkt “.” verwendet (englische Schreibweise). Bei OR, RR und HR sollte ein Nutzen zugunsten der Studienbehandlung immer einem Risiko oder einer Ratio unter 1 entsprechen. Daher werden im gesamten Modul 1 für binäre Endpunkte bzw. Ereigniszeitanalysen mit einem positiven Ergebnis das inverse RR sowie das inverse OR bzw. das inverse HR angegeben.</p> <p>a: Die mITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline</p> <p>b: Wenn bei adjustierten Analysen (Wirksamkeitsendpunkte) des relativen Risikos keine Ergebnisse berechnet werden können, weil das modifizierte Poisson-Regressionsmodell nicht konvergiert und diese Werte als NE dargestellt werden (siehe Modul 4), wird das unadjustierte relative Risiko zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>c: Transfusionsunabhängigkeit (Transfusion Independence, TI) wird definiert als: keine RBC-Transfusionen und Hämoglobinlevel nicht <8 g/dl in den vorangegangenen 12 Wochen. Fälle, die mit klinisch manifesten Blutungen einhergehen, werden ausgeschlossen.</p> <p>d: Transfusionsabhängigkeit (Transfusion Dependence, TD) wird definiert als: mindestens 4 Einheiten an RBC-Transfusionen oder Hämoglobinlevel <8 g/dl in den vorangegangenen 8 Wochen. Fälle, die mit klinisch manifesten Blutungen einhergehen, werden ausgeschlossen.</p> <p>e: Zu jedem Zeitpunkt wurde mindestens eine RBC-Transfusionseinheit gegeben.</p> <p>f: Bei der MMRM-Analyse wurde Baseline definiert als 8-Wochen-Intervall vor Randomisierung. Intervall 1 ist definiert als Woche 1 bis Woche 8, Intervall 2 als Woche 9 bis Woche 16 und Intervall 3 als Woche 17 bis Woche 24.</p> <p>g: Beim SF36 v2 zeigt sich bei der Responderanalyse Verschlechterung der Domäne „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil für Momelotinib (RR=0.19 (0.04, 0.81); p=0.025).</p> <p>h: Die mSAF-Population umfasst alle randomisierten Patienten mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline, die mindestens eine Dosis eines randomisierten Studienmedikaments erhalten haben</p> <p>i: Gemäß des Studiendesigns von SIMPLIFY-2 war es im BAT-Arm möglich, die Therapie während der Behandlungsphase jederzeit zu ändern - dadurch konnte durch den Prüfarzt (beispielsweise beim Auftreten von UE) die Behandlung im Vergleichsarm auf ein anderes Behandlungsschema und einen anderen Wirkstoff umgestellt werden, ohne, dass die BAT-Therapie abgebrochen werden musste.</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

MOMENTUM (ergänzend dargestellt)

Bei MOMENTUM handelt es sich um eine internationale, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie zur Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von Momelotinib im Vergleich zu Danazol bei Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die zuvor mit einem zugelassenen JAKi behandelt wurden. Dabei hatten alle eingeschlossenen Patienten eine vorangegangene Therapie mit Ruxolitinib und 9 Patienten (4.6%) zudem eine Therapie mit Fedratinib. Ergänzend sind in Tabelle 1-9 alle Ergebnisse dieser Zulassungsstudie zusammenfassend dargestellt.

Die Ergebnisse der Studie MOMENTUM zeigen, dass moderat bis schwer anämische Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, von einer Therapie mit Momelotinib im Vergleich zu Danazol insbesondere hinsichtlich eines verbesserten Milzansprechens und Symptomansprechens bei einem gleichzeitig deutlich reduzierten Transfusionsbedarf profitieren.

Bei MF-Patienten sind die Ausprägungen der Splenomegalie-spezifischen Symptome abhängig von der Milzgröße. Der G-BA stuft eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome als patientenrelevant ein.

Tabelle 1-9: Ergebnisse der RCT-Phase der Studie MOMENTUM für Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten – Ableitung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (ergänzend dargestellt)

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=130) vs. Danazol (N=65) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ableitung des Zusatznutzens
MOMENTUM		
Mortalität (ITT-Population)		
Gesamtüberleben	Anteil an verstorbenen Patienten, n (%): 15 (11.5%) vs. 13 (20.0%) Median (95% KI) (Monate): NC (NC, NC) vs. NC (NC, NC) HR: 0.506 (0.238, 1.076); 0.0719	-
Morbidität (ITT-Population)		
Milz- und Symptomansprechen		
<i>Milzansprechen</i>		
Milzansprechrates zu Woche 24	Responder, n (%): 29 (22.3%) vs. 2 (3.1%) Inverses RR (adjustiert): 0.15 (0.04, 0.58); 0.006	erheblich
Anteil an Patienten mit bestätigter Milzprogression	Responder, n (%): 2 (1.5%) vs. 6 (9.2%) RR (unadjustiert)*: 0.17 (0.03, 0.80); 0.026	beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=130) vs. Danazol (N=65) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ableitung des Zusatznutzens
MOMENTUM		
<i>Symptomansprechen mittels MFSAF v4.0 TSS</i>		
Responderanalyse zum Symptomansprechen mittels TSS-Gesamtscore zu Woche 24 – Ansprechen definiert als Reduktion des TSS um $\geq 50\%$ vom Baseline-Wert	<i>Responder, n (%)</i> : 32 (24.6%) vs. 6 (9.2%) Inverses RR (unadjustiert)^a : 0.38 (0.17, 0.85); 0.019	beträchtlich
Transfusionsbezogene Endpunkte		
<i>Transfusionsunabhängigkeit</i>		
Anteil an Patienten ohne transfundierte RBC-Einheiten während der 24-wöchigen RCT-Phase	<i>Responder, n (%)</i> : 46 (35.4%) vs. 11 (16.9%) Inverses RR (unadjustiert)^a : 0.48 (0.27, 0.86); 0.014	beträchtlich
Anteil an Patienten mit Transfusionsunabhängigkeit ^b zu Woche 24	<i>Responder, n (%)</i> : 39 (30.0%) vs. 13 (20.0%) Inverses RR (adjustiert) : 0.67 (0.40, 1.11); 0.12	-
Anteil an Patienten mit Transfusionsunabhängigkeit ^b zu Woche 24 (Auswertung für Patienten der ITT, die zu Baseline TD waren)	MMB (N=63) vs. DAN (N=34) <i>Responder, n (%)</i> : 9 (14.3%) vs. 3 (8.8%) Inverses RR (unadjustiert)^a : 0.62 (0.18, 2.13); 0.45	-
<i>Sonstige transfusionsbezogene Analysen</i>		
Zeit bis zur ersten RBC- Transfusionseinheit	<i>Anteil an Patienten mit erster RBC- Transfusionseinheit, n (%)</i> : 84 (64.6%) vs. 54 (83.1%) <i>Median (95% KI) (Tage)</i> : 39.50 (22.00, 88.00) vs. 15.00 (7.00, 25.00) HR : 0.504 (0.348, 0.730); 0.0001	erheblich
Zeit bis zur dritten RBC- Transfusionseinheit	<i>Anteil an Patienten mit dritter RBC- Transfusionseinheit, n (%)</i> : 70 (53.8%) vs. 44 (67.7%) <i>Median (95% KI) (Tage)</i> : 106.0 (70.00, NC) vs. 52.00 (26.00, 85.00) HR : 0.452 (0.296, 0.688), 0.0002	erheblich
Zeit bis zur fünften RBC- Transfusionseinheit	<i>Anteil an Patienten mit fünfter RBC- Transfusionseinheit, n (%)</i> : 58 (44.6%) vs. 36 (55.4%) <i>Median (95% KI) (Tage)</i> : NC (112.0, NC) vs. 109.0 (65.00, NC) HR : 0.542 (0.347, 0.845); 0.0064	beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=130) vs. Danazol (N=65) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ableitung des Zusatznutzens
MOMENTUM		
Patient Global Impression of Change (PGIC)		
Responderanalyse des PGIC - Symptome: positive Responder (definiert als Patienten mit jeglicher Symptomverbesserung, also „stark verbessert“ oder „minimal verbessert“) zu Woche 24	<i>Responder, n (%)</i> : 69 (53.1%) vs. 20 (30.8%) Inverses RR (adjustiert) : 0.58 (0.39, 0.84); 0.005	beträchtlich
Responderanalyse des PGIC - Symptome: negative Responder (definiert als Patienten mit jeglicher Symptomverschlechterung, also „stark verschlechtert“ oder „minimal verschlechtert“) zu Woche 24	<i>Responder, n (%)</i> : 10 (7.7%) vs. 4 (6.2%) RR (unadjustiert)^a : 1.25 (0.41, 3.83); 0.70	-
Responderanalyse des PGIC - Fatigue: positive Responder (definiert als Patienten mit jeglicher Fatigueverbesserung, also „stark verbessert“ oder „minimal verbessert“) zu Woche 24	<i>Responder, n (%)</i> : 57 (43.8%) vs. 17 (26.2%) Inverses RR (adjustiert) : 0.58 (0.37, 0.89); 0.012	beträchtlich
Responderanalyse des PGIC - Fatigue: negative Responder (definiert als Patienten mit jeglicher Fatigueverschlechterung, also („stark verschlechtert“ oder „minimal verschlechtert“) zu Woche 24	<i>Responder, n (%)</i> : 13 (10.0%) vs. 3 (4.6%) RR (unadjustiert)^a : 2.17 (0.64, 7.34); 0.21	-
Unerwünschte Ereignisse (Safety-Population)		
Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad)	<i>Anzahl an Patienten mit UE (jeglicher Schweregrad), n (%)</i> : 122 (93.8%) vs. 62 (95.4%) RR (unadjustiert) : 0.98 (0.92, 1.05); 0.65	-
Gesamtrate UE ≤ Grad 2	<i>Anzahl an Patienten mit UE ≤ Grad 2, n (%)</i> : 117 (90.0%) vs. 61 (93.8%) RR (unadjustiert) : 0.96 (0.88, 1.04); 0.33	-
Gesamtrate UE ≥ Grad 3	<i>Anzahl an Patienten mit UE ≥ Grad 3, n (%)</i> : 70 (53.8%) vs. 42 (64.6%) RR (unadjustiert) : 0.83 (0.66, 1.06); 0.14	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=130) vs. Danazol (N=65) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ableitung des Zusatznutzens
MOMENTUM		
Gesamtrate SUE	Anzahl an Patienten mit SUE, n (%): 45 (34.6%) vs. 26 (40.0%) RR (unadjustiert): 0.87 (0.59, 1.27); 0.46	-
Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UE	Anzahl an Patienten mit Therapieabbrüche aufgrund von UE, n (%): 23 (17.7%) vs. 15 (23.1%) RR (unadjustiert): 0.77 (0.43, 1.37); 0.37	-
<p>Im gesamten Modul 1 wird zur Trennung der Dezimalstellen ein Punkt “.” verwendet (englische Schreibweise). Bei OR, RR und HR sollte ein Nutzen zugunsten der Studienbehandlung immer einem Risiko oder einer Ratio unter 1 entsprechen. Daher werden im gesamten Modul 1 für binäre Endpunkte bzw. Ereigniszeitanalysen mit einem positiven Ergebnis das inverse RR sowie das inverse OR bzw. das inverse HR angegeben.</p> <p>a: Wenn bei adjustierten Analysen (Wirksamkeitsendpunkte) des relativen Risikos keine Ergebnisse berechnet werden können, weil das modifizierte Poisson-Regressionsmodell nicht konvergiert und diese Werte als NE dargestellt werden (siehe Modul 4), wird das unadjustierte relative Risiko zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>b: Transfusionsunabhängigkeit (Transfusion Independence, TI) wird definiert als keine RBC- oder Vollbluttransfusionen und Hämoglobinlevel nicht <8 g/dl in den vorangegangenen 12 Wochen. Fälle, die mit klinisch manifesten Blutungen einhergehen, werden ausgeschlossen.</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die an PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF erkrankt sind, und die nicht mit einem JAKi vorbehandelt sind; zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen	Ja
	Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die an PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF erkrankt sind, und die mit Ruxolitinib behandelt wurden; zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

JAKi-naive Patienten (Patientenpopulation a)

Die Studie SIMPLIFY-1 belegt konsistent durch unterschiedliche Analysen der Wirksamkeit einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von Momelotinib gegenüber Ruxolitinib hinsichtlich der Notwendigkeit und Regelmäßigkeit von RBC-Transfusionen. Dadurch lässt sich in der Kategorie transfusionsbezogene Endpunkte ein beträchtlicher Zusatznutzen für Momelotinib ableiten.

So benötigten insgesamt 38.4% der Patienten im Momelotinib-Arm *keine RBC-Transfusion für 24 Wochen*; im Ruxolitinib-Arm traf dies nur für 20.2% der Patienten zu (inverses RR=0.47 (0.30, 0.75); p=0.001). Dieser Behandlungsvorteil für Momelotinib zeigt sich ebenfalls, wenn man den Anteil an Patienten *ohne RBC-Transfusion für einen Zeitraum von 24 Wochen* und gleichzeitig in diesem Zeitraum *ohne Hb-Wert <8 g/dl* betrachtet (inverses RR=0.44 (0.26, 0.73); p=0.002). Die Verdoppelung des Behandlungserfolgs in diesem Endpunkt unter Momelotinib gegenüber Ruxolitinib ist sowohl für zu Studienbeginn transfusionsabhängige als auch transfusionsunabhängige Patienten von erheblicher Patientenrelevanz:

- Bei transfusionsabhängigen Patienten dokumentiert ein solch langanhaltender transfusionsfreier Zeitraum das (erstmalige) Erreichen einer langfristigen Transfusionsfreiheit und stellt damit einen erheblichen therapeutischen Erfolg dar.
- Bei transfusionsunabhängigen Patienten zeigt ein solch langer transfusionsfreier Zeitraum eine Verlängerung der Dauer der Transfusionsunabhängigkeit und ist somit ebenfalls unmittelbar patientenrelevant.

Die langfristige Vermeidung von RBC-Transfusionen ist für beide Patientengruppen mit einem relevanten klinischen Nutzen verbunden. Sie trägt zur Reduktion transfusionsassoziierter Risiken wie etwa Eisenüberladung bei und kann darüber hinaus zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führen – beispielsweise allein durch die Vermeidung zeitaufwändiger Anfahrten und Aufenthalte in medizinischen Einrichtungen zur Durchführung der Transfusionen. Dass die vollständige Vermeidung von RBC-Transfusionen über ≥ 24 Wochen unabhängig vom Transfusionsstatus zu Therapiebeginn und damit sowohl für transfusionsbedürftige als auch nicht transfusionsbedürftige Patienten per se patientenrelevant ist, wurde vom G-BA bereits in einem vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet Akute Myeloische Leukämie anerkannt (Vorgangsnummer: 2021-06-15-D-696). Unter Berücksichtigung aller genannten Aspekte belegt die Analyse der Gesamtpopulation somit in ihrer Aussagekraft uneingeschränkt die positiven Ergebnisse von Momelotinib zur Transfusionsunabhängigkeit.

Zudem wurde in der Studie SIMPLIFY-1 die Transfusionsunabhängigkeit auch als alleinstehender Endpunkt definiert, nämlich als keine RBC-Transfusionen und kein Hb-Wert <8 g/dl *in den vorangegangenen 12 Wochen*. Ungefähr die Hälfte aller Patienten unter Momelotinib erreichte eine RBC-Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24 (n=40; 46.5%); im Ruxolitinib-Arm waren es nur 26.6% (n=25; inverses RR=0.53 (0.35, 0.78); p=0.001). Ebenso erreichten die Patienten im Momelotinib-Arm die Transfusionsunabhängigkeit signifikant schneller als unter einer Behandlung mit Ruxolitinib (inverses HR=0.31 (0.19, 0.50); p<0.001).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auch bei der Vermeidung einer Transfusionsabhängigkeit zeigen sich Vorteile für die Therapie mit Momelotinib. Transfusionsabhängigkeit wurde in der Studie SIMPLIFY-1 präspezifiziert als mindestens 4 Einheiten RBC-Transfusionen oder einen Hb-Wert <8 g/dl *in den vorangegangenen 8 Wochen* dargestellt. Im Momelotinib-Arm waren nach Studiendefinition zu Woche 24 insgesamt 47.7% der Patienten transfusionsabhängig (41 Patienten), im Ruxolitinib-Arm waren es 61.7% der Patienten (58 Patienten). Das Risiko, unter Therapie mit Momelotinib zu Wochen 24 transfusionsabhängig zu sein, ist somit um 26% geringer als unter Therapie mit Ruxolitinib (RR=0.74 (0.57, 0.96); p=0.024).

Im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Momelotinib in der vorliegenden Indikation erkannte der G-BA an, dass eine Transfusionsabhängigkeit einen patientenrelevanten Endpunkt darstellen kann – diese *„jedoch primär über einen regelmäßigen Erhalt von Transfusionen als über eine bestimmte Anzahl an RBC-Einheiten definiert werden“* sollte. Zudem wurde der dargestellte Zeitraum von 8 Wochen insgesamt als zu kurz erachtet, um eine Transfusionsabhängigkeit zu definieren. Schließlich bestand ein weiterer Kritikpunkt des G-BA darin, dass gemäß der präspezifizierten Definition der Transfusionsabhängigkeit Patienten auch aufgrund eines niedrigen Hb-Werts als transfusionsabhängig galten, selbst wenn sie keine Transfusionen erhalten hatten. Um diese Kritik des G-BA zu adressieren und gleichzeitig die gesamte RCT-Phase zu berücksichtigen, werden zusätzlich zu der präspezifizierten Studiendefinition der Transfusionsabhängigkeit im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier neue Analysen der Transfusionsabhängigkeit vorgelegt (siehe Tabelle 1-11).

Tabelle 1-11: Neue Transfusionsanalysen aufgrund der Kritik des G-BA zur präspezifizierten Definition der Transfusionsabhängigkeit im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Momelotinib

Kritik des G-BA zur präspezifizierten Definition der Transfusionsabhängigkeit	Neu eingereichte transfusionsbezogene Analysen im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier
<ul style="list-style-type: none"> Personen galten auch aufgrund eines niedrigen Hb-Werts als transfusionsabhängig, selbst wenn sie keine Transfusionen erhalten hatten. Der Zeitraum von 8 Wochen wird als zu kurz erachtet, um eine Transfusionsabhängigkeit zu definieren. Transfusionsabhängigkeit sollte primär über einen regelmäßigen Erhalt von Transfusionen definiert werden. 	1. Anteil an Patienten mit mindestens 12 Einheiten an RBC-Transfusionen in der RCT-Phase
	2. Zeit bis zur 12. RBC-Transfusionseinheit in der RCT-Phase
	3. Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionen an mindestens 6 Zeitpunkten zu Woche 24
	4. Weitere Analyse: Veränderung der durchschnittlichen Anzahl an transfundierten RBC-Einheiten in 8-Wochen-Intervallen in der RCT-Phase gegenüber Baseline
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

- **Patienten mit mindestens 12 RBC-Transfusionseinheiten:** Zusätzlich zu der Studiendefinition der Transfusionsabhängigkeit gemäß Studienprotokoll, in der die *vorausgegangenen 8 Wochen* betrachtet werden, wird im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier die präspezifizierte Definition der Transfusionsabhängigkeit auf die gesamte 24-wöchige RCT-Phase angewendet. Ein Hb-Wert <8 g/dl ist kein Responsekriterium, es werden nur die transfundierten RBC-Einheiten bei der Auswertung berücksichtigt. Im Rahmen dieser Auswertung wurden alle Patienten als Responder gewertet, die mindestens 12 Einheiten an RBC-Transfusionen in der RCT-Phase erhalten haben, unabhängig davon, ob sie die RCT-Phase vollständig durchlaufen haben oder nicht. Bei solch hohen Mengen an Transfusionseinheiten kann bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten ein regelmäßiger Erhalt über mehrere Zeitpunkte vorausgesetzt werden. In der Studie SIMPLIFY-1 wurden im Median pro Transfusionszeitpunkt 2 RBC-Einheiten gegeben. Der Anteil an Patienten mit mindestens 12 Einheiten an RBC-Transfusionen in der RCT-Phase lag im Momelotinib-Arm bei 17.4% (15 Patienten), im Ruxolitinib-Arm waren es 34.0% (32 Patienten). Somit ist das Risiko, unter Therapie mit Momelotinib in 24 Wochen mindestens 12 Einheiten an RBC-Transfusionen (über mehrere Zeitpunkte) zu erhalten, um 53% geringer als unter Therapie mit Ruxolitinib (RR=0.47 (0.28, 0.79); $p=0.004$). Zudem wurde ebenfalls die Zeit bis zur 12. RBC-Transfusionseinheit ausgewertet. In der Studie SIMPLIFY-1 war diese Zeit bis zur 12. RBC-Transfusionseinheit zwischen den beiden Behandlungsarmen signifikant unterschiedlich zugunsten von Momelotinib (HR=0.44 (0.24, 0.82); $p=0.011$).
- **Patienten mit RBC-Transfusionen zu mindestens 6 Zeitpunkten:** Zudem wird der Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionen an mind. 6 Zeitpunkten zu Woche 24, davon ≥ 4 Zeitpunkte zwischen Woche 1 und Woche 16 und ≥ 2 Zeitpunkte zwischen Woche 17 und Woche 24, betrachtet. Die Notwendigkeit einer Transfusionsgabe zu mindestens zwei Zeitpunkten in den letzten 8 Wochen der RCT-Phase wurde gewählt, um das Vorliegen einer Transfusionsabhängigkeit zu Woche 24 zu überprüfen. Zusätzlich sieht die Operationalisierung vor, dass zwischen Woche 1 und Woche 16 der RCT-Phase mindestens zu vier Zeitpunkten eine Transfusionsgabe erfolgte, um gemäß der Anforderung des G-BA eine langfristige Regelmäßigkeit der Gabe von RBC-Transfusionen über einen Zeitraum von 24 Wochen zu überprüfen. Die gewählte Operationalisierung ist kongruent mit anerkannten Definitionen aus internationalen Leitlinien und Zulassungsstudien (darunter IWG-MRT 2013, NCCN 2025 sowie die COMFORT- und SIMPLIFY-Studien). Diese definieren Transfusionsabhängigkeit ebenfalls durch wiederholte oder kontinuierliche Transfusionsereignisse über einen Zeitraum von $\geq 8 - 12$ Wochen. Somit verbindet die vorliegende Definition die medizinisch-wissenschaftliche Evidenz zur Definition der Transfusionsabhängigkeit mit der Anforderung des G-BA hinsichtlich einer Regelmäßigkeit der Transfusionsgabe. Durch eine Behandlung mit Momelotinib nimmt der regelhafte Bedarf an Transfusionseinheiten innerhalb der RCT-Phase ab und es zeigt sich ein signifikanter Vorteil für Momelotinib. Im Momelotinib-Arm benötigten 19 Patienten (22.1%) zu ≥ 6 Zeitpunkten RBC-Transfusionen in 24 Wochen (davon ≥ 4 Zeitpunkte

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zwischen Woche 1 und Woche 16 und ≥ 2 Zeitpunkte zwischen Woche 17 und Woche 24), im Ruxolitinib-Arm waren es 34 Patienten (36.2%). Somit war das Risiko unter Therapie mit Momelotinib zu ≥ 6 Zeitpunkten RBC-Transfusionen in 24 Wochen zu benötigen, um 44% geringer als unter Therapie mit Ruxolitinib (RR=0.56 (0.35, 0.88); p=0.012).

Um den regelmäßigen Erhalt von RBC-Transfusionen weiter zu untersuchen, wird im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier zusätzlich die Reduktion der transfundierten RBC-Einheiten innerhalb der 24 wöchigen RCT-Phase durch eine Mixed effect Model Repeat Measurement (MMRM)-Analyse dargestellt, welche die Veränderung der durchschnittlichen Anzahl an transfundierten RBC-Einheiten in 8-Wochen-Intervallen (Intervall 1: Woche 1 bis Woche 8, Intervall 2: Woche 9 bis Woche 16 und Intervall 3: Woche 17 bis Woche 24) gegenüber dem 8-wöchigen Intervall vor Baseline analysiert.

Hierbei zeigte sich in allen drei untersuchten Intervallen gegenüber dem Baseline-Intervall eine kontinuierliche Abnahme der gegebenen Einheiten unter Therapie mit Momelotinib (im Mittel um -0.7 Einheiten für Intervall 1, um -0.9 Einheiten für Intervall 2 und um -1.3 Einheiten für Intervall 3), während für Patienten im Ruxolitinib-Arm sogar eine Zunahme bzw. ein gleichbleibender Bedarf der transfundierten RBC-Einheiten zu beobachten war (im Mittel um 1.1 Einheiten für Intervall 1, um 1.2 Einheiten für Intervall 2 und um 0.3 Einheiten für Intervall 3). Dieser Vorteil eines geringeren Transfusionsbedarfs unter Momelotinib-Therapie war für jedes Intervall innerhalb der RCT-Phase statistisch signifikant und klinisch relevant zugunsten von Momelotinib.

Die Vermeidung regelhafter RBC-Transfusionen unter Momelotinib spiegelt sich auch in der signifikant verlängerten Zeit bis zur ersten (HR=0.56 (0.39, 0.81); p=0.003), dritten (HR=0.36 (0.24, 0.55); p<0.001) oder fünften (HR=0.41 (0.25, 0.65); p<0.001) RBC-Transfusionseinheit eines Patienten wider. Dabei liegt der Fokus nicht auf der Anzahl der Transfusionen selbst (1, 3 bzw. 5 Transfusionseinheiten innerhalb von 24 Wochen), sondern auf der Verlängerung der Zeiträume bis zu diesen Transfusionen. Im Hinblick auf die Regelmäßigkeit der Anwendung zeigt sich, dass in der Studie SIMPLIFY-1 für die dritte sowie die fünfte Gabe einer RBC-Transfusionseinheit der Median unter Momelotinib im Gegensatz zum Vergleichsarm nicht erreicht wurde. Mehr als 50% der Patienten im Momelotinib-Arm benötigten somit keine dritte bzw. fünfte RBC-Transfusionseinheit im Behandlungszeitraum. Im Ruxolitinib-Arm benötigten hingegen 74.5% der Patienten eine dritte RBC-Transfusionseinheit und 58.5% der Patienten eine fünfte RBC-Transfusionseinheit. Klinische Experten bestätigen, wie wichtig bereits die Reduktion der Transfusionslast sowie die Verlängerung der Intervalle zwischen zwei Transfusionen für die Lebensqualität der Patienten ist.

Konsistent zu den Ergebnissen in den Transfusionsendpunkten zeigen die Ergebnisse auch in der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung, dass unter der Therapie mit Momelotinib das Risiko der durch den Patienten berichteten Verschlechterung der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung zu Woche 24, gemessen anhand des SF-36v2, um 75% geringer war als unter der Behandlung mit Ruxolitinib (RR=0.25 (0.07, 0.86); p=0.027).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Diese Vorteile ergaben sich bei einem gleichzeitig gut vorhersehbaren und kontrollierbaren Sicherheitsprofil von Momelotinib. So gab es in SIMPLIFY-1 keine signifikanten Behandlungsunterschiede bei den Gesamtraten der UE, der UE nach Schweregrad, der SUE oder Gesamtraten der UESI. Bei den Ergebnissen zu schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für den PT Anämie zeigte sich jedoch ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Momelotinib gegenüber Ruxolitinib (RR=0.42 (0.22, 0.82); p=0.011).

Zwar brachen 17 (19.8%) der in den Momelotinib-Arm randomisierten Patienten der bewertungsrelevanten Studienpopulation die Behandlung während der doppelblinden Behandlungsphase aufgrund von UE ab, im Ruxolitinib-Arm waren es 5 Patienten (5.3%) (RR=3.72 (1.43, 9.64); p=0.007). Es ist jedoch anzumerken, dass gemäß Studienprotokoll die Dosis von Momelotinib und Ruxolitinib beim Auftreten von UE schrittweise reduziert oder ausgeschlichen und abgesetzt werden konnte – hierbei konnte die Dosis von Ruxolitinib häufiger angepasst werden als von Momelotinib, bevor die Behandlung unterbrochen werden musste oder ein Therapieabbruch erfolgte. In der Studienpopulation der Studie SIMPLIFY-1 wurde bei mehr als doppelt so vielen Patienten, die in den Ruxolitinib-Arm randomisiert wurden, als bei Patienten, die mit Momelotinib behandelt wurden, die Dosis der Studienmedikation reduziert oder die Therapie unterbrochen (56.0% versus 26.2%). Die im Studienprotokoll festgelegten Bestimmungen zur Dosismodifikation könnten somit zu einem höheren Anteil an Dosisreduktionen im Ruxolitinib-Arm und in der Folge geringeren Anteil an Therapieabbrüchen unter Therapie mit Ruxolitinib geführt haben.

Ableitung des Zusatznutzens: JAKi-naïve Patienten

In der Gesamtschau ist für die Nutzendimension Morbidität somit ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Momelotinib gegenüber Ruxolitinib mit der Option einer zusätzlichen individuellen Anämie-spezifischen Behandlung bei JAKi-naïven Erwachsenen mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF und moderater bis schwerer Anämie abzuleiten.

Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten (Patientenpopulation b)

SIMPLIFY-2

In der Studie SIMPLIFY-2 war das Symptomansprechen (gemessen mittels modified Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form [mMPN-SAF] TSS) definiert als Reduktion des TSS-Gesamtscore zu Woche 24 um $\geq 50\%$ vom Baseline-Wert. Es erreichten 32.3% der Patienten im Momelotinib-Arm ein Symptomansprechen (21 Patienten), jedoch nur 2.6% der Patienten im BAT-Arm (1 Patient). Damit ist die Wahrscheinlichkeit, ein Symptomansprechen zu erreichen, unter der Therapie mit Momelotinib um 92% höher als unter der Therapie mit BAT (inverses RR=0.08 (0.01, 0.54); $p=0.010$). In der Zeit bis zum Symptomansprechen mittels TSS-Gesamtscore lässt sich ebenfalls ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Momelotinib ableiten (inverses HR=0.22 (0.08, 0.64); $p=0.002$). Diese für den Patienten spürbare Abnahme der beeinträchtigenden Krankheitssymptome durch die Therapie mit Momelotinib spiegelt sich auch bei der Erhebung des patientenberichteten Instruments PGIC wider. In SIMPLIFY-2 zeigen sich bei der Responderanalyse des PGIC statistisch signifikante Vorteile für Momelotinib im Vergleich zur BAT sowohl für Patienten mit jeglicher Symptomverbesserung (inverses RR=0.51 (0.29, 0.89); $p=0.018$ als auch für Patienten mit jeglicher Symptomverschlechterung (RR=0.22 (0.06, 0.79); $p=0.020$) zu Woche 24. Es zeigt sich in der Kategorie Symptomansprechen ein beträchtlicher Zusatznutzen.

Das Erreichen einer Transfusionsunabhängigkeit wurde in der Studie SIMPLIFY-2 definiert als keine RBC-Transfusionen und kein Hb-Wert < 8 g/dl *in den vorangegangenen 12 Wochen*. Es wurde gezeigt, dass die Wahrscheinlichkeit, zu Woche 24 transfusionsunabhängig zu sein, unter Momelotinib-Behandlung um 62% höher als unter Therapie mit BAT war (inverses RR=0.38 (0.17, 0.86); $p=0.021$). Auch die Zeit bis zur RBC-Transfusionsunabhängigkeit war im Momelotinib-Arm signifikant kürzer als im BAT-Arm (inverses HR=0.32 (0.13, 0.79); $p=0.012$). Dieser patientenrelevante Vorteil einer Therapieumstellung zeigte sich ebenfalls, wenn man nur den Anteil an Patienten betrachtet, die zu Baseline bereits transfusionsabhängig waren: hier war die Wahrscheinlichkeit, zu Woche 24 transfusionsunabhängig zu sein, im Momelotinib-Arm sogar um 87% höher im Vergleich zum BAT-Arm (inverses RR=0.13 (0.02, 0.91); $p=0.040$). Unter der Behandlung mit Momelotinib erreichten 17 Patienten (32.7%), die zu Baseline transfusionsabhängig waren, eine RBC-Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24, unter der Behandlung mit BAT erreichte dies lediglich 1 Patient (4.0%). Somit führte die Behandlung mit Momelotinib sogar bei Patienten mit fortgeschrittener Anämie und bestehender Transfusionsabhängigkeit nach 24 Wochen zur Transfusionsunabhängigkeit. Zusammengefasst lässt sich in der transfusionsbezogenen Endpunktkategorie ein beträchtlicher Zusatznutzen von Momelotinib für Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten ableiten.

Es konnte zudem gezeigt werden, dass unter der Therapie mit Momelotinib das Risiko der durch den Patienten berichteten Verschlechterung der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung zu Woche 24, gemessen anhand des SF-36v2, um 81% geringer war als unter der Behandlung mit BAT (RR=0.19 (0.04, 0.81); $p=0.025$).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Diese patientenrelevanten Vorteile ergaben sich bei einem gleichzeitig gut vorhersehbaren und kontrollierbaren Sicherheitsprofil von Momelotinib. So gab es in der Studie SIMPLIFY-2 keine signifikanten Unterschiede bei den Gesamtraten der UE, der UE nach Schweregrad, der SUE oder Gesamtraten der UESI.

Zwar brachen 14 Patienten (21.2%) in den Momelotinib-Arm randomisierte Patienten der bewertungsrelevanten Studienpopulation die Behandlung während der doppelblinden Behandlungsphase aufgrund von UE ab, im BAT-Arm war es 1 Patient (2.6%) (RR=8.27 (1.13, 60.51); $p=0.037$). Hierzu ist jedoch anzumerken, dass es gemäß des Studiendesigns von SIMPLIFY-2 im BAT-Arm möglich war, die Therapie während der Behandlungsphase jederzeit zu ändern - dadurch konnte durch den Prüfarzt (beispielsweise beim Auftreten von UE) die Behandlung im Vergleichsarm auf ein anderes Behandlungsschema und einen anderen Wirkstoff umgestellt werden, ohne, dass die BAT-Therapie abgebrochen werden musste.

MOMENTUM (ergänzend dargestellt)

Die Studie MOMENTUM ergab, dass durch eine Therapie mit Momelotinib im Vergleich zur Behandlung mit Danazol die Wahrscheinlichkeit für ein Milzansprechen, definiert als Verringerung des Milzvolumens $\geq 35\%$ gegenüber Baseline, um 85% erheblich erhöht ist (Inverses RR=0.15 (0.04, 0.58); $p=0.006$). Zudem ist das Risiko, eine bestätigte Milzprogression zu erleiden, für Patienten im Momelotinib-Arm um 83% beträchtlich niedriger als für Patienten im Danazol-Arm (RR=0.17 (0.03, 0.80); $p=0.026$).

Diese Verringerung des Milzvolumens geht in MOMENTUM einher mit einem statistisch signifikant verbesserten Symptomansprechen (gemessen mittels Myelofibrosis Symptom Assessment Form Version 4.0 [MFSAF v4.0] TSS). In der Studie wurde das Symptomansprechen mittels TSS-Gesamtscore zu Woche 24 definiert als eine Reduktion des TSS um $\geq 50\%$ vom Baseline-Wert. Unter der Therapie mit Momelotinib erreichten 24.6% der Patienten ein Symptomansprechen (32 Patienten), unter der Therapie mit Danazol nur 9.2% der Patienten (6 Patienten). Damit ist die Wahrscheinlichkeit unter der Behandlung mit Momelotinib ein Symptomansprechen zu erreichen im Vergleich zur Therapie mit Danazol um 62% höher (Inverses RR=0.38 (0.17, 0.85); $p=0.019$). Eine spürbare Abnahme der Krankheitssymptome äußerte sich ebenfalls im Endpunkt PGIC, der für die Studie MOMENTUM als PGIC-Symptome und als PGIC-Fatigue erhoben wurde. Hier zeigten sich für beide Varianten statistisch signifikante Vorteile für Momelotinib im Vergleich zu Danazol für Patienten mit jeglicher Symptom-/Fatigueverbesserung zu Woche 24 (PGIC-Symptome: Inverses RR=0.58 (0.39, 0.84); $p=0.005$; PGIC-Fatigue: Inverses RR=0.58 (0.37, 0.89); $p=0.012$). Folglich zeigt sich in der Kategorie Symptomansprechen ein beträchtlicher Zusatznutzen.

Die Ergebnisse der Studie MOMENTUM in der transfusionsbezogenen Endpunktkategorie bestätigen darüber hinaus den beträchtlichen Zusatznutzen von Momelotinib hinsichtlich der langfristigen Vermeidung von RBC-Transfusionen. Im Momelotinib-Arm benötigten 35.4% der Patienten (46 Patienten) keine RBC-Transfusionen während der 24-wöchigen RCT-Phase, im Danazol-Arm waren es hingegen nur 16.9% der Patienten (11 Patienten). Die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wahrscheinlichkeit, keine RBC-Transfusion während der 24-wöchigen RCT-Phase zu erhalten, war unter der Therapie mit Momelotinib um 52% höher als unter der Therapie mit Danazol (Inverses RR=0.48 (0.27, 0.86); p=0.014). Zudem ist nicht nur die Zeit bis zur ersten (HR=0.504 (0.348, 0.730); p=0.0001), sondern auch die Zeit bis zur dritten (HR=0.452 (0.296, 0.688), p=0.0002) und fünften (HR=0.542 (0.347, 0.845); p=0.0064) RBC-Transfusion unter Therapie mit Momelotinib statistisch signifikant länger als unter Danazol.

In MOMENTUM gab es ebenfalls keine signifikanten Behandlungsunterschiede bei den Gesamtraten der UE, der UE nach Schweregrad, der SUE, der Gesamtraten der UESI oder bei den Therapieabbrüchen der randomisierten Behandlung aufgrund von UE. Damit bestätigt sich das gut vorhersehbare und kontrollierbare Sicherheitsprofil von Momelotinib in einer weiteren Phase-III-Studie.

Ableitung des Zusatznutzens: Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten

In der Gesamtschau ist für die Nutzendimensionen Morbidität somit ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Momelotinib gegenüber BAT bei der Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei Ruxolitinib-vorbehandelten erwachsenen Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF und moderater bis schwerer Anämie abzuleiten.

Zusammenfassung des Zusatznutzens für die Zielpopulation von Momelotinib

Zusammenfassend belegen die klinischen Ergebnisse der bewertungsrelevanten Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 sowie die Ergebnisse der ergänzend dargestellten Studie MOMENTUM, dass Momelotinib die drei Hauptmerkmale der MF therapeutisch adressieren kann: durch eine Verbesserung sowohl der Splenomegalie und konstitutionellen Symptome, als auch –im Gegensatz zu anderen zugelassenen JAKi – von Anämieparametern und insbesondere in der Vermeidung von RBC-Transfusionen. Dieser Zusatznutzen kann bei gleichzeitig gut vorhersehbarem und kontrollierbarem Sicherheitsprofil erzielt werden.

Bei JAKi-naiven MF-Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen und moderater bis schwerer Anämie zeigt sich, dass Momelotinib vergleichbare Milzansprechraten gegenüber Ruxolitinib aufweist. Gleichzeitig zeigt sich die Wirksamkeit von Momelotinib auch hinsichtlich des Symptomensprechens. Ein konsistenter Vorteil für Momelotinib liegt insbesondere in Bezug auf die Vermeidung von RBC-Transfusionen vor.

Moderat bis schwer anämische Patienten mit Ruxolitinib-Vorbehandlung profitieren erheblich bzw. beträchtlich im Hinblick auf das Symptomensprechen von einer Therapieumstellung zu Momelotinib im Vergleich zu einer im Rahmen der BAT fortgesetzten Ruxolitinib-Behandlung („Re-Challenge“). Darüber hinaus zeigt Momelotinib auch in dieser Patientenpopulation einen klinisch bedeutsamen Nutzen für die Behandlung der krankheitsbedingten Splenomegalie im Rahmen eines Vergleichs gegenüber einer spezifischen antianämischen Therapie. Das CHMP der EMA bewertet den Nutzen von Momelotinib für die Behandlung der krankheitsbedingten Splenomegalie und Symptome als klinisch bedeutsam basierend auf den Ergebnissen der pivotalen MOMENTUM-Studie für die JAKi-vorbehandelten Patienten mit einem Hb-Wert <10 g/dl.

Die Behandlung mit Momelotinib ermöglicht darüber hinaus eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion des Transfusionsbedarfs, der für Patienten häufig mit erheblichen Nebenwirkungen, Folgekomplikationen und einer Einschränkung der Lebensqualität verbunden ist, ohne das Risiko für behandlungsbedingte Toxizitäten zu erhöhen. In den Studien wurde dies u. a. anhand eines beträchtlich höheren Anteils an Patienten mit Erreichen einer Transfusionsunabhängigkeit oder der langfristigen Vermeidung von Transfusionen unter Momelotinib zum Ende der 24-wöchigen RCT-Phase bestätigt. Vom G-BA wird eine vollständige und langfristige Freiheit von Transfusionen im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant betrachtet. Dieser erhebliche Behandlungserfolg unter Momelotinib im Vergleich zum aktuellen Therapiestandard ist für transfusionsabhängige wie unabhängige anämische Patienten hoch relevant, da sie bei zuvor transfusionsabhängigen Patienten ein (erstmaliges) Erreichen einer Transfusionsfreiheit bedeutet, und bei zuvor transfusionsunabhängigen Patienten eine signifikante Verlängerung der Dauer der Transfusionsunabhängigkeit ermöglicht. Sowohl JAKi-naive als auch Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten profitieren beträchtlich von diesen konsistenten und klinisch bedeutsamen Effekten. Diese Ergebnisse sind insbesondere vor dem Hintergrund der hohen Krankheitslast der Patienten (ca. 50% - 70% der bewertungsrelevanten Patientenpopulation waren zu Studienbeginn transfusionsabhängig) als klinisch bedeutsam zu bewerten.

Im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Momelotinib in der vorliegenden Indikation stellte der G-BA fest, dass eine Transfusionsabhängigkeit ebenfalls einen patientenrelevanten Endpunkt darstellen kann. Die hierzu vorgelegten (neuen) Analysen belegen konsistent, dass unter Momelotinib die Regelmäßigkeit eines Transfusionserhalts und gleichzeitig die absolute Anzahl an Transfusionseinheiten über eine 24-wöchige Behandlungsdauer signifikant reduziert werden konnte. Sowohl die Analysen zu Patienten mit mindestens 12 RBC-Transfusionseinheiten als auch die Auswertung des Anteils an Patienten mit RBC-Transfusionen an mindestens 6 Zeitpunkten zeigen, dass Momelotinib im Vergleich zu Ruxolitinib wirksamer eine Transfusionsabhängigkeit verhindert bzw. reduziert.

Daraus leitet sich der folgende Zusatznutzen für Momelotinib ab:

- Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die an PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF erkrankt sind, und die nicht mit einem JAKi vorbehandelt sind; zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen:

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

- Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die an PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF erkrankt sind, und die mit Ruxolitinib behandelt wurden; zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen:

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Momelotinib ist indiziert zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die an PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF erkrankt sind, und die nicht mit einem JAKi vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden.

Patienten in der Zielpopulation von Momelotinib sind charakterisiert durch das Vorhandensein der klinischen Hauptmerkmale der MF: krankheitsbedingte Splenomegalie oder konstitutionelle Symptome und Anämie – häufig einhergehend mit weiteren Zytopenien. Letztere stellen häufige und schwerwiegende hämatologische Symptome der MF dar, die auf eine für die Krankheit charakteristische ineffektive Hämatopoese zurückzuführen sind und durch derzeit verfügbare Therapieoptionen (JAKi) zusätzlich verschlechtert werden können. In der Folge bedarf es i. d. R. weiterer supportiver Maßnahmen, die mit einer zusätzlichen Belastung für die Patienten einhergehen. Aufgrund der MF-bedingten Anämie entwickeln nahezu alle Patienten im Laufe der Zeit eine Transfusionsabhängigkeit.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Bis zur Zulassung von Momelotinib im Januar 2024 stellten die JAKi Ruxolitinib und Fedratinib im vorliegenden Anwendungsgebiet den nationalen und internationalen Therapiestandard zur Behandlung der Symptome und/oder Splenomegalie bei PMF, Post-PV-MF und Post-ET-MF dar. Obwohl gezeigt werden konnte, dass die Behandlung mit diesen beiden JAKi zu einer erheblichen Verbesserung der Splenomegalie und weiterer Symptome führt, wirken diese Substanzen myelosuppressiv und können daher krankheitsbedingt bestehende Zytopenien wie Anämie verschlechtern und/oder mit behandlungsbedingten hämatologischen Toxizitäten einhergehen. Dadurch werden häufig Dosisreduktionen oder Therapieunterbrechungen erforderlich, was mit einer reduzierten Wirksamkeit sowie einem erhöhten Bedarf an supportiven Maßnahmen, insbesondere RBC-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Transfusionen, einhergeht. Zudem ist der Einsatz von Ruxolitinib und Fedratinib auf Patienten mit Thrombozytenwerten $\geq 50 \times 10^9/l$ begrenzt, was deren therapeutischen Einsatz weiter einschränkt.

Die Anämie ist die am häufigsten auftretende Zytopenie bei MF und stellt eine der Hauptursachen für eine eingeschränkte Lebensqualität und ein geringeres Überleben der Patienten dar. Eine Anämie bedeutet für nahezu alle Patienten im Laufe der Zeit die Abhängigkeit von RBC-Transfusionen, welche für die Patienten eine wesentliche Belastung darstellen. So können die Lebensqualität und das Gesamtüberleben mit dem Ausmaß des RBC-Transfusionsbedarfs reduziert werden, da bei der Anwendung von RBC-Transfusionen mit schwerwiegenden Komplikationen, Infektionen und Nebenwirkungen zu rechnen ist, wie z. B. mit Transfusionsreaktionen, Flüssigkeitsüberlastung, Alloimmunisierung und Eisentoxizität. Häufige Transfusionsbesuche beim Arzt können zudem zu vermehrten Arbeitsausfällen, Gesundheitskosten und weiteren Beeinträchtigungen wie einer eingeschränkten privaten Planbarkeit, einem dauerhaften Termin- und Reiseaufwand sowie einer zunehmenden emotionalen Belastung führen. Vor diesem Hintergrund stellen sowohl die Verbesserung der Anämie als auch die Verminderung bzw. Vermeidung der Transfusionslast wesentlich patientenrelevante Therapieziele der MF dar. Dies wurde durch klinische Experten bestätigt.

Seit der Zulassung von Momelotinib steht für die Versorgung von Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine wirksame Therapieoption zur Verfügung, die erstmals alle drei Hauptmerkmale der MF adressiert: MF-assoziierte Anämie, Splenomegalie und konstitutionelle Symptome. Gleichzeitig kann Momelotinib unabhängig von der Thrombozytenzahl eingesetzt werden und ist somit auch für besonders schwer betroffene Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium ohne bislang adäquate Therapiemöglichkeiten geeignet. Dies spiegelt sich ebenfalls in den aktuellen Empfehlungen des Onkopedia-Therapiealgorithmus wider, der Momelotinib zur Behandlung der MF-assoziierten Anämie bei symptomatischer Splenomegalie und/oder Allgemeinsymptomen als Mittel der ersten Wahl betrachtet, unabhängig davon, ob die Patienten bereits einen JAKi erhalten haben oder nicht.

Momelotinib ist ein niedermolekularer JAK1-, JAK2- und ACVR1-Inhibitor, gehört zur Klasse der antineoplastischen Wirkstoffe bzw. Proteinkinaseinhibitoren und ist hochselektiv gegenüber Tyrosin- und Serin/Threonin-Kinasen. Momelotinib wurde als einziger Wirkstoff identifiziert, der nicht nur die MF-spezifischen Hauptmerkmale (Splenomegalie und konstitutionelle Symptome), sondern auch Anämieparameter und damit einhergehend transfusionsbezogene Outcomes erfolgreich adressiert. Durch den spezifischen dualen Wirkmechanismus geht das Wirkprofil von Momelotinib über das von Fedratinib und Ruxolitinib hinaus. So haben präklinische Studien (z. B. Ashoff *et al.*) gezeigt, dass Momelotinib die Anämie verbessert und die Transfusionsbedürftigkeit senkt, was auf die Verringerung der ACVR1-vermittelten Hepcidin-Produktion und die damit verbundene Verbesserung der Eisenhomöostase zurückgeführt wird. Diese Erkenntnis wird durch die Ergebnisse aus der translationalen Phase-II-Studie (NCT02515630) bestätigt. Aus der Studie lässt sich ableiten, dass die Behandlung mit Momelotinib Hepcidin in Verbindung mit einer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verbesserung des Eisenstoffwechsels und der Erythropoese senkt, was auf eine niedrigere Transfusionslast schließen lässt.

Die klinische Relevanz dieses Wirkungsprofils konnte bei MF-Patienten mit Anämie nachgewiesen werden. Es zeigten sich nach einer Behandlung mit Momelotinib eine Senkung des Hepcidin- und ein Anstieg des Hb-Spiegels sowie eine gesteigerte Erythrozytenproduktion und damit in der Folge eine verringerte Notwendigkeit von RBC-Transfusionen.

Die Auswertung von Real-World-Daten einer großen Patientenpopulation durch Segura *et al.* konnte zudem die Wirksamkeit von Momelotinib bei Anämie, Splenomegalie und Symptomansprechen bestätigen. Auch Ali-Ali *et al.* betonen die Bedeutung einer frühzeitigen Behandlung der MF-assoziierten Anämie, die mit Momelotinib als weiterer Therapieoption neben Transfusionen und Supportivtherapie nun möglich sei.

Zusammenfassend stellt Momelotinib den einzigen JAK1/2- und ACVR1-Inhibitor dar, der gleichzeitig Anämie, Splenomegalie und konstitutionelle Symptome der MF adressiert. Neben der Verbesserung von Splenomegalie und Symptomen fördert Momelotinib durch Senkung der Hepcidinproduktion und Verbesserung der Eisenhomöostase die Erythropoese, wodurch die Anämie gemildert und transfusionsbezogene Endpunkte konsistent deutlich verbessert werden – unabhängig von der Thrombozytenzahl. Damit schließt Momelotinib eine bislang ungedeckte, erhebliche therapeutische Lücke für moderat bis schwer anämische MF-Patienten, die bislang noch keinen JAKi erhalten haben oder die bereits mit Ruxolitinib behandelt wurden. Ohne Momelotinib am Markt besteht für die anämische Patientengruppe ein besonderer therapeutischer Bedarf, der durch die myelosuppressiv wirkenden JAKi Ruxolitinib und Fedratinib auch in Kombination mit zusätzlichen antianämischen Therapien nicht gedeckt wird.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-12 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit PMF, Post-ET-MF, Post-PV-MF mit Splenomegalie oder Symptomen und moderater bis schwerer Anämie, die JAKi-naiv sind	378 – 648 460 – 1.470*
	Erwachsene Patienten mit PMF, Post-ET-MF, Post-PV-MF mit Splenomegalie oder Symptomen und moderater bis schwerer Anämie, die Ruxolitinib-vorbehandelt sind	281 – 855 210 – 1.160*
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. * In seinem Beschluss zur ersten Nutzenbewertung von Mometotinib hat der G-BA 460 – 1.470 GKV-Patienten für Subpopulation a und 210 – 1.160 GKV-Patienten für Subpopulation b bestimmt.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-13 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit PMF, Post-ET-MF, Post-PV-MF mit Splenomegalie oder Symptomen und moderater bis schwerer Anämie, die JAKi-naiv sind	OMJJARA wird angewendet zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die an PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF erkrankt sind, und die nicht mit einem JAKi vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden.	beträchtlich	378 – 648 460 – 1.470*
	Erwachsene Patienten mit PMF, Post-ET-MF, Post-PV-MF mit Splenomegalie oder Symptomen und moderater bis schwerer Anämie, die Ruxolitinib-vorbehandelt sind		beträchtlich	281 – 855 210 – 1.160*
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. * In seinem Beschluss zur ersten Nutzenbewertung von Mometotinib hat der G-BA 460 – 1.470 GKV-Patienten für Subpopulation a und 210 – 1.160 GKV-Patienten für Subpopulation b bestimmt.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit PMF, Post-ET-MF, Post-PV-MF mit Splenomegalie oder Symptomen und moderater bis schwerer Anämie, die JAKi-naiv sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden	53.358,13 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit PMF, Post-ET-MF, Post-PV-MF mit Splenomegalie oder Symptomen und moderater bis schwerer Anämie, die JAKi-naiv sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden	Ruxolitinib	OMJJARA wird angewendet zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die an PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF erkrankt sind, und die nicht mit einem JAKi vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden.	48.617,87 €
		Fedratinib		43.876,12 €
		Epoetin alfa ¹		14.864,13 € - 29.728,26 €
		Darbepoetin alfa ¹		2.135,34 € - 53.011,75 €
		Transfusions-therapie mit Erythrozytenkonzentraten		Patientenindividuell
		Deferoxamin		Patientenindividuell
		Deferasirox		Patientenindividuell
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
1: Berechnung auf Basis des laut Mikrozensus 2017 durchschnittlichen Körpergewichts von 77,7 kg.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung sind in der Fachinformation für Omjjara (Mometotinib) ausführlich beschrieben (Stand: März 2025).

Die Behandlung sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Anwendung von Onkologika eingeleitet und überwacht werden.

Omjjara sollte nicht in Kombination mit anderen JAK-Inhibitoren angewendet werden.

Ein großes Blutbild und Leberfunktionstests müssen vor Beginn der Behandlung, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung sowie bei klinischer Indikation durchgeführt werden.

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 200 mg. Omjjara wird ausschließlich oral verabreicht und kann zu oder unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden. Bei hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitäten und bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sind Dosisanpassungen zu beachten. Die Behandlung mit Omjjara soll bei Patienten, die eine Dosis von einmal täglich 100 mg nicht vertragen, abgesetzt werden.

Die Behandlung kann so lange fortgesetzt werden, wie das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Patienten nach Einschätzung des behandelnden Arztes positiv bleibt.

Wenn eine Dosis von Omjjara versäumt wird, soll die nächste geplante Dosis am folgenden Tag eingenommen werden. Es sollen nicht zwei Dosen zur gleichen Zeit eingenommen werden, um die versäumte Dosis auszugleichen.

Es liegen keine Daten für die Anwendung von Mometotinib bei Schwangeren vor. Während der Schwangerschaft und Stillzeit ist Omjjara kontraindiziert.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung in Bezug auf Infektionen, Thrombozytopenie und Neutropenie, Überwachung der Leberfunktion, kardiovaskuläre Ereignisse, Thrombose, Frauen im gebärfähigen Alter sowie Wechselwirkungen sind im Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.