

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Momelotinib (Omjjara)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.02.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
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	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	33
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	37
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	39

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).....	11
Tabelle 1-7: Ergebnisse zu signifikanten Endpunkten SIMPLIFY-1	15
Tabelle 1-8: Ergebnisse der RCT-Phase der Studie SIMPLIFY 2 für Ruxolitinib- vorbehandelte Patienten – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	20
Tabelle 1-9: Ergebnisse der RCT-Phase der Studie MOMENTUM für Ruxolitinib- vorbehandelte Patienten – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	24
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	36
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	37
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	38

Abbildungsverzeichnis

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BAT	Best Available Therapy (beste verfügbare Therapie)
BFI	Brief Fatigue Inventory
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel Agentur)
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5-Dimension Visual Analogue Scale
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
HR	Hazard Ratio
ITT	Intention To Treat (Population)
JAK	Januskinase
JAKi	Januskinase-Inhibitor
KI	Konfidenzintervall
MCS	Mental Component Summary (mentaler Summenscore)
MF	Myelofibrose
MFSAF v4.0 TSS	Myelofibrosis Symptom Assessment Form Version 4.0 Total Symptom Score
mITT	Modified Intention To Treat (Population)
MMB	Momelotinib
mMPN-SAF TSS	Modifizierter MPN SAF TSS
MPN-SAF	Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form
mSAF	Modified Safety (Population)
NE	Not Evaluable (nicht auswertbar), Not Estimable (nicht schätzbar)
OR	Odds Ratio
PCS	Physical Component Summary (körperlicher Summenscore)
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PMF	Primäre Myelofibrose
Post-ET-MF	Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose
Post-PV-MF	Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose
PZN	Pharmazentralnummer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

RBC	Red Blood Cells (Erythrozyten)
RR	Relatives Risiko
RUX	Ruxolitinib
SF-36 v2	Short Form Questionnaire-36 Version 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TD	Transfusion Dependence (Transfusionsabhängigkeit)
TSS	Total Symptom Score
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
VAS	Visuelle Analog-Skala
VerfO	Verfahrensordnung
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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**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 ¹ 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“.		

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)

¹ Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Substantiven im Rahmen des vorliegenden Dokuments die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat lediglich redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.

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

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	Nicht zutreffend
	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	Nicht zutreffend

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 Unterstreichung zu markieren. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

Am 5. August 2011 wurde eine Orphan Designation für Momelotinib (Handelsname: Omjjara) zur Behandlung der PMF (EU/3/11/888), Post-PV-MF (EU/3/11/886) und Post-ET-MF

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(EU/3/11/887) von der European Medicines Agency (EMA) ausgewiesen. Dieser Status wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens am 07.12.2023 bestätigt.

Damit gilt der medizinische Zusatznutzen von Momelotinib gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbsatz 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V und § 12 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) durch die am 25.01.2024 von der Europäischen Kommission erteilten Zulassung als Orphan Drug als belegt. Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht erbracht werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (vgl. VerfO 5. Kapitel § 12 Nummer 1 Satz 2).

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 (MF) 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 derzeit zur Behandlung der MF zugelassenen JAK-Inhibitoren (JAKi) 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 Red Blood Cells (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 Ausmaßes des Zusatznutzens von Momelotinib in der o. g. Indikation werden die Ergebnisse der zur Zulassung eingereichten Studien SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2 und MOMENTUM vorgelegt. 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 MF-Patienten

SIMPLIFY-1

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Momelotinib 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 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 Momelotinib 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 profitieren von der Therapie mit Momelotinib gegenüber Ruxolitinib insbesondere hinsichtlich eines signifikant reduzierten Transfusionsbedarfs bei vergleichbaren Milzansprechraten. Gleichzeitig zeigt sich die Wirksamkeit von Momelotinib auch hinsichtlich des Symptomansprechens.

Damit adressiert Momelotinib als erster zugelassener JAKi therapeutisch alle drei klinischen Hauptmerkmale der MF – krankheitsbedingte Splenomegalie oder 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 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 (u. a. Aufwand im Zusammenhang mit dem Arztbesuch) führen. MF-bedingte Zytopenien führen zu Einschränkungen in der Lebensqualität und einem kürzeren Gesamtüberleben für die Patienten bei deutlich erhöhtem therapeutischem Aufwand und zusätzlichen Kosten. Daher sind sowohl die Anämie als auch die Transfusionsabhängigkeit als 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 – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=86) vs. Ruxolitinib (N=94) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
SIMPLIFY-1		
Mortalität (mITT-Population^a)		
Gesamtüberleben		
Gesamtüberleben	Anteil an verstorbenen Patienten, n (%): 5 (5.8%) vs. 1 (1.1%) Median (95% KI) (Monate): 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	Anteil an Patienten mit leukämischer Transformation, n (%): 1 (1.2%) vs. 0 Median (95% KI) (Monate): NE (NE, NE) vs. NE (NE, NE) HR (adjustiert): >999.99 (0.00, NE); 0.14	-
Milz- und Symptomansprechen		
<i>Milzansprechen</i>		
Milzansprechrates zu Woche 24	Responder, n (%): 27 (31.4%) vs. 31 (33.0%) Inverses RR (adjustiert): 1.00 (0.65, 1.52); 0.98	-
<i>Symptomansprechen mittels MPNSAF</i>		
Responderanalyse zum MPNSAF Mean Symptom Score zu Woche 24 - Ansprechen definiert als Verbesserung des MSS27 um ≥15% der Skalenspannweite	Responder, n (%): 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 ≥50% vom Baseline-Wert	MMB (N=84) vs. RUX (N=93) Responder, n (%): 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 ≥50% vom Baseline-Wert	Anteil an Patienten mit Symptomansprechen, n (%): 32 (37.2%) vs. 39 (41.5%) Median (95% KI) (Wochen): NE (20.14, NE) vs. NE (23.71, NE) Inverses HR (adjustiert): 1.13 (0.71, 1.82); 0.66	-
<i>Fatigue mittels BFI</i>		
Responderanalyse: Verbesserung des BFI um ≥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 ≥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	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=86) vs. Ruxolitinib (N=94) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
SIMPLIFY-1		
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)	<i>Responder, n (%)</i> : 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)	<i>Responder, n (%)</i> : 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	<i>Responder, n (%)</i> : 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) <i>Responder, n (%)</i> : 16 (32.7%) vs. 8 (18.6%) Inverses RR (adjustiert) : 0.56 (0.27, 1.18); 0.13	-
Zeit bis zur RBC-Transfusionsunabhängigkeit	<i>Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit, n (%)</i> : 47 (54.7%) vs. 31 (33.0%) <i>Median (95% KI) (Wochen)</i> : 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 RBC-Transfusionsabhängigkeit ^d zu Woche 24	<i>Anzahl an Patienten, die TD sind, n (%)</i> : 41 (47.7%) vs. 58 (61.7%) RR (adjustiert) : 0.74 (0.57, 0.96); 0.024	gering
<i>Sonstige transfusionsbezogene Analysen</i>		
Zeit bis zur ersten RBC-Transfusion	<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-Transfusion (ergänzend dargestellt)	<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-Transfusion (ergänzend dargestellt)	<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	Ausmaß des Zusatznutzens
SIMPLIFY-1		
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	<i>Responder, n (%)</i> : 55 (64.0%) vs. 70 (74.5%) Inverses RR (adjustiert) : 1.19 (0.97, 1.44); 0.088	-
Responderanalyse: negative Responder (definiert als Patienten mit jeglicher Symptomverschlechterung, also „ganz erheblich verschlechtert“, „deutlich verschlechtert“ oder „geringfügig verschlechtert“) zu Woche 24	<i>Responder, n (%)</i> : 5 (5.8%) vs. 5 (5.3%) RR (unadjustiert)^b : 1.09 (0.33, 3.65); 0.88	-
European Quality of Life 5-Dimension Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS)		
Responderanalyse: Verbesserung im EQ 5D-VAS-Score um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 24	<i>Responder, n (%)</i> : 20 (23.3%) vs. 21 (22.3%) Inverses RR (unadjustiert)^b : 0.96 (0.56, 1.65); 0.88	-
Responderanalyse: Verschlechterung im EQ 5D-VAS-Score um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 24	<i>Responder, n (%)</i> : 6 (7.0%) vs. 8 (8.5%) RR (unadjustiert)^b : 0.82 (0.30, 2.27); 0.70	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mITT-Population^a)		
Short Form Questionnaire-36 Version 2 (SF-36 v2)^c		
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^d)		
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	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=86) vs. Ruxolitinib (N=94) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
SIMPLIFY-1		
Gesamtrate UE \geq Grad 3	Anzahl an Patienten mit UE \geq Grad 3, n (%): 42 (48.8%) vs. 52 (55.3%) RR (unadjustiert): 0.88 (0.67, 1.17); 0.39	-
Gesamtrate SUE	Anzahl an Patienten mit SUE, n (%): 26 (30.2%) vs. 23 (24.5%) RR (unadjustiert): 1.24 (0.77, 1.99); 0.39	-
Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UE	Anzahl an Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE, n (%): 17 (19.8%) vs. 5 (5.3%) RR (unadjustiert): 3.72 (1.43, 9.64); 0.007	-
Gesamtrate UESI (jeglicher Schweregrad)	Anzahl an Patienten mit UESI (jeglicher Schweregrad), n (%): 79 (91.9%) vs. 88 (93.6%) RR (unadjustiert): 0.98 (0.90, 1.07); 0.65	-
Gesamtrate UESI \leq Grad 2	Anzahl an Patienten mit UESI \leq Grad 2, n (%): 76 (88.4%) vs. 87 (92.6%) RR (unadjustiert): 0.95 (0.87, 1.05); 0.34	-
Gesamtrate UESI \geq Grad 3	Anzahl an Patienten mit UESI \geq 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 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 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, wird das unadjustierte relative Risiko zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>c: Transfusionsunabhängigkeit 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 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: 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=0.25 (0.07, 0.86); p=0.027).</p> <p>f: 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>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>		

Ruxolitinib-vorbehandelte MF-Patienten

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 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, die unter Ruxolitinib 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 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 – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=66) vs. BAT (N=39) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
SIMPLIFY-2		
Mortalität (mITT-Population^a)		
Gesamtüberleben		
Gesamtüberleben	Anteil an verstorbenen Patienten, n (%): 4 (6.1%) vs. 5 (12.8%) Median (95% KI) (Monate): 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	Anteil an Patienten mit leukämischer Transformation, n (%): 2 (3.0%) vs. 1 (2.6%) Median (95% KI) (Monate): NE (NE, NE) vs. NE (NE, NE) HR (adjustiert): 1.51 (0.13, 17.97); 0.67	-
Milz- und Symptomansprechen		
<i>Milzansprechen</i>		
Milzansprechrates zu Woche 24	Responder, n (%): 6 (9.1%) vs. 2 (5.1%) Inverses RR (adjustiert): 0.60 (0.12, 2.93); 0.53	-
<i>Symptomansprechen mittels MPNSAF</i>		
Responderanalyse zum MPNSAF Mean Symptom Score zu Woche 24 - Ansprechen definiert als Verbesserung des MSS27 um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite	Responder, n (%): 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) Responder, n (%): 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	Anteil an Patienten mit Symptomansprechen, n (%): 27 (40.9%) vs. 4 (10.3%) Median (95% KI) (Wochen): 25.00 (16.14, NE) vs. NE (NE, NE) Inverses HR (adjustiert): 0.22 (0.08, 0.64); 0.002	erheblich
<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	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=66) vs. BAT (N=39) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
SIMPLIFY-2		
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)	<i>Responder, n (%)</i> : 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)	<i>Responder, n (%)</i> : 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	<i>Responder, n (%)</i> : 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) <i>Responder, n (%)</i> : 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	<i>Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit, n (%)</i> : 25 (37.9%) vs. 7 (17.9%) <i>Median (95% KI) (Wochen)</i> : 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 RBC-Transfusionsabhängigkeit zu Woche 24	<i>Anzahl an Patienten, die TD sind, n (%)</i> : 39 (59.1%) vs. 28 (71.8%) RR (adjustiert) : 0.85 (0.64, 1.12); 0.24	-
<i>Sonstige transfusionsbezogene Analysen</i>		
Zeit bis zur ersten RBC-Transfusion	<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-Transfusion (ergänzend dargestellt)	<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-Transfusion (ergänzend dargestellt)	<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	Ausmaß des Zusatznutzens
SIMPLIFY-2		
PGIC		
Responderanalyse: positive Responder (definiert als Patienten mit jeglicher Symptomverbesserung, also „ganz erheblich verbessert“, „deutlich verbessert“ oder „geringfügig verbessert“) zu Woche 24	<i>Responder, n (%)</i> : 35 (53.0%) vs. 10 (25.6%) Inverses RR (adjustiert) : 0.51 (0.29, 0.89); 0.018	beträchtlich
Responderanalyse: negative Responder (definiert als Patienten mit jeglicher Symptomverschlechterung, also „ganz erheblich verschlechtert“, „deutlich verschlechtert“ oder „geringfügig verschlechtert“) zu Woche 24	<i>Responder, n (%)</i> : 3 (4.5%) vs. 8 (20.5%) RR (unadjustiert)^b : 0.22 (0.06, 0.79); 0.020	beträchtlich
EQ-5D VAS		
Responderanalyse: Verbesserung im EQ 5D-VAS-Score um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 24	<i>Responder, n (%)</i> : 9 (13.6%) vs. 6 (15.4%) Inverses RR (adjustiert) : 1.10 (0.41, 2.92); 0.85	-
Responderanalyse: Verschlechterung im EQ 5D-VAS-Score um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 24	<i>Responder, n (%)</i> : 5 (7.6%) vs. 2 (5.1%) RR (unadjustiert)^b : 1.48 (0.30, 7.25); 0.63	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mITT-Population^a)		
SF-36 v2^c		
Responderanalyse: Verbesserung des PCS um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 24	<i>Responder, n (%)</i> : 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	<i>Responder, n (%)</i> : 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	<i>Responder, n (%)</i> : 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	<i>Responder, n (%)</i> : 3 (4.5%) vs. 3 (7.7%) RR (unadjustiert) : 0.59 (0.13, 2.79); 0.51	-
Sicherheit (mSAF-Population^d)		
Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad)	<i>Anzahl an Patienten mit UE, n (%)</i> : 66 (100.0%) vs. 35 (89.7%) RR (unadjustiert) : 1.12 (1.00, 1.25); 0.051	-
Gesamtrate UE \leq Grad 2	<i>Anzahl an Patienten mit UE \leq Grad 2, n (%)</i> : 64 (97.0%) vs. 34 (87.2%) RR (unadjustiert) : 1.11 (0.98, 1.26); 0.10	-
Gesamtrate UE \geq Grad 3	<i>Anzahl an Patienten mit UE \geq Grad 3, n (%)</i> : 40 (60.6%) vs. 18 (46.2%) RR (unadjustiert) : 1.31 (0.89, 1.94); 0.17	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=66) vs. BAT (N=39) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
SIMPLIFY-2		
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	-
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 ≤ Grad 2	Anzahl an Patienten mit UESI ≤ Grad 2, n (%): 64 (97.0%) vs. 34 (87.2%) RR (unadjustiert): 1.11 (0.98, 1.26); 0.10	-
Gesamtrate UESI ≥ Grad 3	Anzahl an Patienten mit UESI ≥ Grad 3, n (%): 30 (45.5%) vs. 14 (35.9%) RR (unadjustiert): 1.27 (0.77, 2.08); 0.35	-
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 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 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, wird das unadjustierte relative Risiko zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>c: Transfusionsunabhängigkeit 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 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: 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=0.19 (0.04, 0.81); p=0.025).</p> <p>f: 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>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

MOMENTUM

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. In Tabelle 1-9 sind 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 – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=130) vs. Danazol (N=65) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß 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
<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	Responder, n (%): 32 (24.6%) vs. 6 (9.2%) Inverses RR (unadjustiert)*: 0.38 (0.17, 0.85); 0.019	beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=130) vs. Danazol (N=65) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
MOMENTUM		
Transfusionsbezogene Endpunkte		
<i>Transfusionsunabhängigkeit</i>		
Anteil an Patienten ohne transfundierte RBC-Einheiten während der 24wöchigen 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-Transfusion	<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-Transfusion (ergänzend dargestellt)	<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-Transfusion (ergänzend dargestellt)	<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
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	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=130) vs. Danazol (N=65) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
MOMENTUM		
Responderanalyse des PGIC-Fatigue: positive Responder (definiert als Patienten mit jeglicher Fatigue-verbesserung, 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 Fatigue-verschlechterung, 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	-
Gesamtrate SUE	<i>Anzahl an Patienten mit SUE, n (%)</i> : 45 (34.6%) vs. 26 (40.0%) RR (unadjustiert) : 0.87 (0.59, 1.27); 0.46	-
Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UE	<i>Anzahl an Patienten mit Therapieabbrüche aufgrund von UE, n (%)</i> : 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 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, wird das unadjustierte relative Risiko zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>b: Transfusionsunabhängigkeit 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“. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

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

SIMPLIFY-1

In der Studie SIMPLIFY-1 benötigten insgesamt 33.7% der Patienten im Momelotinib-Arm *für einen Zeitraum von 24 Wochen* keine RBC-Transfusion und wiesen gleichzeitig in diesem Zeitraum *keinen* Hb-Wert <8 g/dl auf; im Ruxolitinib-Arm traf dies nur für 17.0% der Patienten zu (inverses relatives Risiko [RR]=0.44 (0.26, 0.73); $p=0.002$). Dieser Behandlungsvorteil für Momelotinib zeigt sich ebenfalls, wenn man nur den Anteil an Patienten *ohne* RBC-Transfusion für 24 Wochen betrachtet (inverses RR=0.47 (0.30, 0.75); $p=0.001$). Die Transfusionsunabhängigkeit war in der Studie 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 waren transfusionsunabhängig 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); $p=0.001$). Die Transfusionsunabhängigkeit wurde im Momelotinib-Arm zudem schneller als unter Behandlung mit Ruxolitinib erreicht (Inverses Hazard Ratio [HR]=0.31 (0.19, 0.50); $p<0.001$) und regelhafte RBC-Transfusionen konnten auch langfristig vermieden werden.

Auch bei der Vermeidung einer Transfusionsabhängigkeit zeigen sich Vorteile für die Therapie mit Momelotinib. Transfusionsabhängigkeit wurde in der Studie SIMPLIFY-1 definiert als mindestens 4 Einheiten RBC-Transfusionen oder ein Hb-Wert <8 g/dl *in den vorangegangenen 8 Wochen*. Das Risiko, unter Therapie mit Momelotinib zu Woche 24 transfusionsabhängig zu sein, ist um 26% geringer als unter Therapie mit Ruxolitinib (RR=0.74 (0.57, 0.96); $p=0.024$). In der Gesamtschau zeigt sich in der transfusionsbezogenen Endpunktkategorie ein beträchtlicher Zusatznutzen von Momelotinib.

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 Short Form Questionnaire-36 Version 2 (SF-36 v2), um 75% geringer war als unter der Behandlung mit Ruxolitinib (RR=0.25 (0.07, 0.86); $p=0.027$).

Diese Vorteile ergaben sich bei einem gleichzeitig gut vorhersehbaren und kontrollierbaren Sicherheitsprofil von Momelotinib. So gab es in SIMPLIFY-1 keine signifikanten Unterschiede bei den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE), der UE nach Schweregrad, der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) oder Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (UESI).

Ausmaß des Zusatznutzens: JAKi-naive Patienten

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

Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten

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. 32.3% der Patienten (21 Patienten) im Momelotinib-Arm erreichten ein Symptomansprechen, 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 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 beeinträchtigender Krankheitssymptome durch Momelotinib spiegelt sich auch im patientenrelevanten Instrument Patient Global Impression of Change (PGIC) wider. In SIMPLIFY-2 zeigen sich bei der Responderanalyse des PGIC statistisch signifikante Vorteile für Momelotinib im Vergleich zur BAT für Patienten mit sowohl jeglicher Symptomverbesserung (Inverses RR=0.51 (0.29, 0.89); p=0.018 als auch jeglicher Symptomverschlechterung (RR=0.22 (0.06, 0.79); p=0.020) zu Woche 24. Insgesamt 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 Patienten betrachtet, die zu Baseline bereits transfusionsabhängig waren: Hier war die Wahrscheinlichkeit, zu Woche 24 eine RBC-Transfusionsunabhängigkeit zu erreichen, im Momelotinib-Arm sogar um 87% höher im Vergleich zum BAT-Arm (Inverses RR=0.13 (0.02, 0.91); p=0.040). 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 für eine durch den Patienten berichtete Verschlechterung der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung zu Woche 24, gemessen anhand des SF-36 v2, um 81% geringer war als unter der Behandlung mit BAT (RR=0.19 (0.04, 0.81); p=0.025).

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.

MOMENTUM

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 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.

Ausmaß des Zusatznutzens: Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten

In der Gesamtschau ist für die Nutzendimension Morbidität somit ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Momelotinib gegenüber BAT bzw. Danazol 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 drei bewertungsrelevanten Studien, dass Momelotinib die drei Hauptmerkmale der MF therapeutisch adressieren kann: durch eine Verbesserung sowohl der Splenomegalie und konstitutionellen Symptome, als auch – zusätzlich zu bereits zugelassenen JAKi – von Anämieparametern. 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 Symptomansprechens. Moderat bis schwer anämische Patienten mit Ruxolitinib-Vorbehandlung profitieren erheblich bzw. beträchtlich im Hinblick auf das Symptomansprechen von einer Therapieumstellung zu Momelotinib im Vergleich zu einer im Rahmen der BAT fortgesetzten Ruxolitinib-Behandlung („Re-Challenge“) bzw. im Vergleich zu Danazol. Darüber hinaus zeigt Momelotinib auch in dieser Patientenpopulation einen klinisch bedeutsamen Nutzen für die Behandlung der krankheitsbedingten Splenomegalie.

Zusätzlich kann die Behandlung mit Momelotinib eine statistisch signifikante Reduktion des für den Patienten häufig mit erheblichen Nebenwirkungen und Folgekomplikationen verbundenen Transfusionsbedarfs erreichen, 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. Sowohl JAKi-naive als auch Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten profitieren beträchtlich von diesen konsistenten und klinisch bedeutsamen Effekten. Momelotinib ist somit der einzige zugelassene Wirkstoff, der nicht nur die MF-spezifischen Hauptmerkmale (Splenomegalie und konstitutionelle Symptome), sondern auch Anämieparameter erfolgreich adressiert.

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.

Damit stellt die Behandlung mit Momelotinib auf Patienten ab, deren individuelles klinisches Krankheitsbild durch die drei Hauptmerkmale der MF charakterisiert ist: 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)

Zur Behandlung der MF (PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF) werden die zugelassenen JAKi Ruxolitinib und Fedratinib als gegenwärtiger nationaler und internationaler Therapiestandard eingesetzt. Dennoch besteht ein großer therapeutischer Bedarf an wirksamen Therapieoptionen für die Behandlung der Patienten mit moderater und schwerer Anämie. Eine Behandlung mit den beiden JAKi Ruxolitinib und Fedratinib führt zu einer Verbesserung der Splenomegalie und konstitutionellen Symptome, jedoch wirken beide Substanzen myelosuppressiv. Die dadurch auftretenden hämatologischen Toxizitäten erfordern häufig Dosisanpassungen, führen infolgedessen zu einer verminderten Wirksamkeit und verstärken die Notwendigkeit eines

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Einsatzes supportiver Maßnahmen (insb. RBC-Transfusionen). Zudem ist die Anwendung von Ruxolitinib und Fedratinib auf Patienten mit einer Thrombozytenzahl über $50 \times 10^9/l$ begrenzt.

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. Es können schwerwiegende Komplikationen, Infektionen und Nebenwirkungen auftreten wie z. B. Transfusionsreaktionen, Flüssigkeitsüberlastung, Alloimmunisierung und Eisentoxizität. Häufige Transfusionsbesuche beim Arzt können zudem zu vermehrten Arbeitsausfällen, Gesundheitskosten und weiteren Beeinträchtigungen (u. a. Aufwand im Zusammenhang mit dem Arztbesuch) führen. Insgesamt führen MF-bedingte Zytopenien zu Einschränkungen in der Lebensqualität und einem kürzeren Gesamtüberleben für die Patienten bei deutlich erhöhtem therapeutischem Aufwand und zusätzlichen Kosten. Somit besteht ein hoher, nach wie vor ungedeckter medizinischer Bedarf für gezielte MF-Therapien, die auch Anämieparameter und damit alle drei Hauptmerkmale der MF gleichzeitig adressieren.

Mit Momelotinib steht den erkrankten Patienten erstmals ein JAKi zur Verfügung, der zusätzlich zur Verringerung der Splenomegalie und der MF-bedingten Symptomatik auch eine therapeutische Wirkung hinsichtlich einer Verbesserung der Anämieparameter zeigt. Während alle zugelassenen JAKi ein Milz- und Symptomansprechen erzielen können, bietet Momelotinib einen klaren Vorteil in Bezug auf die Transfusionsfreiheit. Dies belegen die Ergebnisse des umfassenden Studienprogramms mit den drei Phase III-Studien SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2 und MOMENTUM. Damit adressiert die Behandlung mit Momelotinib einen wesentlichen, nach wie vor ungedeckten Bedarf in der MF-Therapie und hat zudem das Potenzial, die durch den Patienten wahrgenommene Krankheitslast effektiv zu verbessern. Des Weiteren kann Momelotinib unabhängig von der Thrombozytenzahl und somit auch für besonders schwer Betroffene oder Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium ohne derzeit adäquate Therapiemöglichkeiten eingesetzt werden. Das Wirkprofil von Momelotinib geht also über das der beiden bereits zugelassenen JAK-Inhibitoren hinaus.

Zusammengefasst deckt Momelotinib den therapeutischen Bedarf von MF-Patienten mit einer bestehenden Anämie zu Behandlungsbeginn, die nicht mit JAKi therapiert wurden oder die mit dem JAKi Ruxolitinib behandelt wurden und somit von einer Therapieumstellung profitieren können.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 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)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	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; zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen	375 - 643
	Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die an PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF erkrankt sind, und mit Ruxolitinib behandelt wurden; zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen	278 - 847
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 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 1-12: 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	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; zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen	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	375 - 643
	Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die an PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF erkrankt sind, und mit Ruxolitinib behandelt wurden; zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen		beträchtlich	278 - 847
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

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 1-13 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 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	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; zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen	68.117,15 €
	Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die an PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF erkrankt sind, und mit Ruxolitinib behandelt wurden; zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen	68.117,15 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Geben Sie in Tabelle 1-14 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 1-14: 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	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; zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen	Nicht zutreffend		
	Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die an PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF erkrankt sind, und mit Ruxolitinib behandelt wurden; zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen	Nicht zutreffend		
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

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 (Momelotinib) ausführlich beschrieben (Stand: Januar 2024).

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 Momelotinib 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.