

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Momelotinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.11.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Momelotinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die an primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia-Vera-Myelofibrose oder Post-essenzieller-Thrombozythämie-Myelofibrose erkrankt sind, und die nicht mit einem Januskinase(JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Momelotinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit moderater bis schwerer Anämie ^b , die an primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia-Vera-Myelofibrose oder Post-essenzieller-Thrombozythämie-Myelofibrose erkrankt sind ^c ,		
1	die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ruxolitinib^d oder ▪ Fedratinib^d
2	die mit Ruxolitinib behandelt wurden	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fedratinib^{d, e}
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass bei den Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine behandlungsbedürftige Anämie vorliegt, welche jedoch einer Behandlung mit JAK-Inhibitoren nicht grundsätzlich entgegensteht. Diesbezüglich wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen einer klinischen Studie sachgerechte supportive Maßnahmen zur Behandlung der moderaten / schweren Anämie durchgeführt werden. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz stellen Epoetin alfa, Kortikosteroide sowie eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie relevante Optionen zur Behandlung der moderaten / schweren Anämie dar. Darüber hinaus wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen einer klinischen Studie bei Bedarf weitere supportive Maßnahmen zur Behandlung der Splenomegalie und/oder weiterer Symptome durchgeführt werden.</p> <p>c. Es wird davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.</p> <p>d. Ruxolitinib und Fedratinib sind nicht primär bei Vorliegen einer Thrombozytopenie angezeigt. Diesbezüglich sollten Ruxolitinib und Fedratinib laut Fachinformation und den Therapieempfehlungen in Leitlinien erst ab einer Thrombozytenzahl von $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ angewendet werden.</p> <p>e. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die Vorbehandlung mit Ruxolitinib ausreichend lange erfolgt ist (oder aufgrund von Unverträglichkeiten abgebrochen wurde) und dementsprechend eine weitere Therapie mit Ruxolitinib nicht infrage kommt.</p>		
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; JAK: Januskinase		

Der pU weicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab, indem er für beide Fragestellungen jeweils Ruxolitinib oder Fedratinib und eine individuelle Anämie-spezifische Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie benennt. Er begründet dies zum einen damit, dass nach einer Vortherapie mit Ruxolitinib neben einem Wechsel auf Momelotinib oder Fedratinib aufgrund eines Mangels an weiteren Therapiealternativen regelhaft eine erneute Behandlung mit Ruxolitinib nach einer Dosisanpassung und / oder Therapieunterbrechung zum Einsatz kommen würde. Er verweist dabei auch auf eine Auswertung deutscher Krankenkassen-Abrechnungsdaten für die Jahre 2010 bis 2021, wonach 84,9 % der Patientinnen und Patienten, die mit Ruxolitinib vorbehandelt wurden, in der zweiten oder höheren Therapielinie erneut eine Behandlung mit Ruxolitinib erhielten. Zum anderen spielt laut pU das Vorliegen einer klinisch relevanten Anämie eine zentrale Rolle bei der Therapieentscheidung, die eine klare Differenzierung zwischen Patientinnen und Patienten mit und ohne Anämie erforderlich mache. Aus Sicht des pU würde bei einer Therapieumstellung von Ruxolitinib auf Fedratinib die Problematik der Anämie und / oder

Thrombozytopenie weiterhin nicht adressiert werden und eine Ergänzung der Therapie mit JAK-Inhibitoren um eine individuelle Anämie-spezifische Behandlung sei unerlässlich.

Die Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ist nicht sachgerecht. Gemäß Empfehlungen internationaler Leitlinien soll nach Versagen der Therapie mit Ruxolitinib ein Wechsel auf eine andere Behandlungsoption erfolgen. Gleiches empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) nach Versagen der Therapie mit Ruxolitinib eine Behandlung mit Momelotinib oder Fedratinib bei Patientinnen und Patienten, für die eine allogene Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Eine erneute Behandlung mit Ruxolitinib wird hingegen nicht empfohlen. Des Weiteren ist die vom pU vorgelegte Auswertung deutscher Krankenkassen-Abrechnungsdaten nicht geeignet die Versorgungsrealität abzubilden, da diese lediglich Daten bis zum Jahr 2021 berücksichtigt und somit einen Zeitraum vor Zulassung von Fedratinib umfasst. Wie vom G-BA im Beratungsgespräch vom 10.10.2025 erläutert, ist die zusätzliche Behandlung der Anämie zudem nicht Teil des zugelassenen Anwendungsgebiets von Momelotinib und ist daher nicht als integraler Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu sehen.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind

Studienpool und Studiendesign

Für die Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung wird die RCT SIMPLIFY-1 herangezogen. Bei der Studie SIMPLIFY-1 handelt es sich um eine abgeschlossene, doppelblinde RCT zum Vergleich von Momelotinib mit Ruxolitinib. In die Studie wurden erwachsenen Patientinnen und Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia-Vera-Myelofibrose oder Post-essenzieller-Thrombozythämie-Myelofibrose gemäß Diagnosekriterien der World Health Organization (WHO) bzw. der International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) eingeschlossen. Für den Studieneinschluss durften die Patientinnen und Patienten zuvor noch nicht mit einem JAK-Inhibitor behandelt worden sein.

In die Studie wurden insgesamt 432 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Momelotinib (N = 215) oder Ruxolitinib (N = 217) zugeteilt. Der pU legt für die Nutzenbewertung Auswertungen zur Teilpopulation

derjenigen Patientinnen und Patienten vor, die zu Studienbeginn einen Hb-Wert < 10 g/dl aufwiesen (N = 86 im Interventionsarm und N = 94 im Vergleichsarm).

Die Behandlung mit Momelotinib im Interventionsarm bzw. mit Ruxolitinib im Vergleichsarm erfolgte in der Studie weitgehend gemäß den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation. Die randomisierte kontrollierte Behandlungsphase betrug 24 Wochen. Im Anschluss an die Studie konnten die Patientinnen und Patienten an einer bis zu 216-wöchigen Extensionsphase teilnehmen, in der alle Patientinnen und Patienten Momelotinib erhielten. Diese 1-armige Extensionsphase ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

Primärer Endpunkt der Studie war das Milzansprechen zu Woche 24, definiert als Anteil an Patientinnen und Patienten mit Reduktion des Milzvolumens $\geq 35\%$ (gemessen mittels Magnetresonanztomografie [MRT] oder Computertomografie [CT]) gegenüber dem Ausgangswert. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Datenschnitte

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für alle relevanten Endpunkte die Daten für den Beobachtungszeitraum von 24 Wochen aus dem letzten verfügbaren Datenschnitt (3. Datenschnitt vom 01.07.2019) herangezogen.

Unsicherheiten der Studie SIMPLIFY-1 – Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Begleitbehandlung der Anämie

Gemäß den Hinweisen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird bei den Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine sachgerechte supportive Behandlung der moderaten bzw. schweren Anämie vorausgesetzt. Relevante Optionen zur Behandlung der moderaten bzw. schweren Anämie stellen dabei gemäß G-BA Epoetin alfa, Kortikosteroide sowie eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie dar. In der Studie SIMPLIFY-1 war eine Begleitbehandlung der Anämie mit Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen (ESA), wie z. B. Epoetin alfa, verboten. Es lässt sich nicht abschätzen, wie viele Patientinnen und Patienten potenziell von einer Begleitbehandlung der Anämie mit ESA hätten profitieren können. Wie sich die Möglichkeit einer Begleitbehandlung mit ESA auf die Ergebnisse der Studie ausgewirkt hätte, ist unklar. Die sich hieraus ergebende Unsicherheit stellt die Eignung der Studie SIMPLIFY-1 nicht gänzlich in Frage, wird aber bei der Einschätzung der Aussagesicherheit berücksichtigt.

Dosierung von Ruxolitinib

Die Behandlung mit Ruxolitinib in der Studie entspricht den Vorgaben der Fachinformation. Da eine Therapie mit Ruxolitinib als Nebenwirkung Anämien auslösen kann, empfiehlt die

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) darüber hinaus bei Patientinnen und Patienten, die zu Behandlungsbeginn bereits eine deutliche Anämie aufweisen, ein von der Fachinformation abweichendes Therapieschema, bei dem die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis begonnen wird und im Verlauf gesteigert werden kann. Diese Option bestand in der Studie SIMPLIFY-1 nicht. Inwieweit sich die Gabe einer niedrigeren Anfangsdosis von Ruxolitinib auf die in der Studie beobachteten Effekte ausgewirkt hätte, kann nicht beurteilt werden. Es ist davon auszugehen, dass im deutschen Versorgungskontext bei Patientinnen und Patienten mit deutlicher Anämie das von der DGHO empfohlene Therapieschema eingesetzt wird. Ob sich die Ergebnisse der Studie SIMPLIFY-1 uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen, ist daher unklar.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie SIMPLIFY-1 als niedrig eingestuft.

Für die Endpunkte Gesamtüberleben und leukämische Transformation ist das hohe Verzerrungspotenzial im hohen Anteil früher, potenziell informativer Zensierungen im Interventionsarm ($> 10\%$) begründet. Für die Ergebnisse zum Endpunkt Transfusionsvermeidung wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten, die nicht über 24 Wochen beobachtet wurden und in den Auswertungen als Non-Responder imputiert wurden als hoch bewertet. Dies betrifft mindestens diejenigen Patientinnen und Patienten, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben (13 % vs. 7 % im Interventions- vs. Vergleichsarm; exklusive Patientinnen und Patienten, die verstorben sind). Für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund des hohen Anteils mittels Non-Responder-Imputation ersetzter Werte ($\geq 15\%$) als hoch bewertet. Mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen ebenfalls als hoch eingestuft. Grund dafür sind jeweils unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen, da diese Endpunkte nach Behandlungsabbruch nur bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation nachbeobachtet wurden (hoher Anteil an Therapie- bzw. Studienabbrecher in beiden Armen).

In der Studie SIMPLIFY-1 war eine supportive Behandlung der Anämie mit ESA verboten. Wie sich die Möglichkeit einer Begleitbehandlung mit ESA auf die Ergebnisse der Studie ausgewirkt hätte, ist unklar. Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist daher insgesamt reduziert. Zur reduzierten Aussagesicherheit trägt zudem die fehlende Option eines alternativen Therapieschemas im Vergleichsarm mit einer niedrigeren Anfangsdosis von Ruxolitinib bei. Auf Basis der vorliegenden Informationen aus

der Studie SIMPLIFY-1 können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Momelotinib im Vergleich zu Ruxolitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Es ist anzumerken, dass im Interventionsarm 5 Patientinnen und Patienten und im Vergleichsarm 1 Patientin bzw. 1 Patient verstorben ist.

Morbidität

Transfusionsvermeidung

Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung zeigt sich zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Momelotinib. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Momelotinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Momelotinib für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre im Vergleich zu Ruxolitinib. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Momelotinib im Vergleich zu Ruxolitinib, ein Zusatznutzen in dieser Patientengruppe ist damit nicht belegt.

Leukämische Transformation, Symptomatik (MPN-SAF, PGIC), Fatigue (BFI) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte Leukämische Transformation, Symptomatik (erhoben mittels MPN-SAF und PGIC), Fatigue (erhoben mittels BFI) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Momelotinib im Vergleich zu Ruxolitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36v2

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über den SF-36v2 erfasst. Sowohl für den körperlichen Summenscore (PCS) als auch für den psychischen Summenscore (MCS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich

jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Momelotinib im Vergleich zu Ruxolitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Momelotinib im Vergleich zu Ruxolitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Momelotinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Momelotinib im Vergleich zu Ruxolitinib.

Periphere Neuropathie

Für den Endpunkt periphere Neuropathie liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Momelotinib im Vergleich zu Ruxolitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Anämie (schwere UEs)

Für den Endpunkt Anämie (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Momelotinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Momelotinib im Vergleich zu Ruxolitinib.

Übelkeit (UEs)

Für den Endpunkt Übelkeit (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Momelotinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Momelotinib im Vergleich zu Ruxolitinib.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie identifiziert. Der pU identifiziert hingegen die RCT SIMPLIFY-2 zum Vergleich von Momelotinib mit einer bestverfügbarer Therapie und schließt diese in seinen Studienpool zur Beantwortung der Fragestellung 2 ein. Zusätzlich stellt der pU in Abschnitt 4.3.2.3 des Moduls 4 A Ergebnisse der RCT MOMENTUM zum Vergleich von Momelotinib gegenüber Danazol dar und berücksichtigt diese bei seiner Ableitung des Zusatznutzens.

Die Studien SIMPLIFY-2 und MOMENTUM sind zur Beantwortung der Fragestellung 2 nicht geeignet, da die Therapie im jeweiligen Vergleichsarm nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie SIMPLIFY-2

Bei der Studie SIMPLIFY-2 handelt es sich um eine abgeschlossene, offene RCT zum Vergleich von Momelotinib mit einer bestverfügbaren Therapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia-Vera-Myelofibrose oder Post-essenzieller-Thrombozythämie-Myelofibrose gemäß Diagnosekriterien der WHO bzw. der IWG-MRT. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit tastbarer Splenomegalie, die eine aktuelle oder vorherige Behandlung mit Ruxolitinib über einen Zeitraum von mindestens 28 Tagen erhalten haben.

In die Studie wurden insgesamt 156 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 randomisiert einer Behandlung mit Momelotinib (N = 104) oder einer bestverfügbaren Therapie (N = 52) zugeteilt. Der pU legt für die Nutzenbewertung Auswertungen zur Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten vor, die zu Studienbeginn eine moderate oder schwere Anämie, definiert als Hb-Wert < 10 g/dl, aufwiesen (N = 66 im Interventionsarm und N = 39 im Vergleichsarm).

Die Studie gliedert sich in eine 24-wöchige randomisierte kontrollierte Behandlungsphase und eine bis zu 204-wöchige optionale Extensionsphase, in der alle Patientinnen und Patienten Momelotinib erhielten.

Primärer Endpunkt der Studie war das Milzansprechen zu Woche 24, definiert als Anteil an Patientinnen und Patienten mit Reduktion des Milzvolumens $\geq 35\%$ (gemessen mittels MRT oder CT) gegenüber dem Ausgangswert. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Studie MOMENTUM

Die Studie MOMENTUM ist eine abgeschlossene, doppelblinde RCT, in der Momelotinib mit Danazol verglichen wurde. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia-Vera-Myelofibrose oder Post-essenzieller-Thrombozythämie-Myelofibrose gemäß Diagnosekriterien der WHO bzw. der IWG-MRT eingeschlossen, die zum Zeitpunkt des Screenings symptomatisch waren. Die Patientinnen und Patienten mussten zudem eine Anämie aufweisen. Zusätzlich mussten die Patientinnen und Patienten eine vorherige Behandlung mit einem JAK-Inhibitor über einen Zeitraum von ≥ 90 Tagen erhalten haben.

Für die Studie wurden insgesamt 195 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Momelotinib (N = 130) oder Danazol (N = 65) zufällig zugewiesen.

Die Studie gliedert sich in eine 24-wöchige randomisierte kontrollierte Behandlungsphase und eine bis zu 180-wöchige optionale Extensionsphase, in der alle Patientinnen und Patienten Momelotinib erhielten.

Primäre Endpunkte der Studie waren das Symptomansprechen nach 24 Wochen, definiert als Reduktion $\geq 50\%$ des MFSAF Total Symptom Scores in den 28 Tagen unmittelbar vor Ende von Woche 24 gegenüber Baseline und die Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Vergleichstherapie in den Studien SIMPLIFY-2 und MOMENTUM entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat für erwachsene Patientinnen und Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die an primärer Myelofibrose, Post-Polyzythaemia-Vera-Myelofibrose oder Post-essenzieller-Thrombozythämie-Myelofibrose erkrankt sind, und die mit Ruxolitinib behandelt wurden, Fedratinib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (Fragestellung 2). Der G-BA weist in seinen Hinweisen darauf hin, dass davon ausgegangen wird, dass die Vorbehandlung mit Ruxolitinib ausreichend lange erfolgt ist (oder aufgrund von Unverträglichkeiten abgebrochen wurde) und dementsprechend eine weitere Therapie mit Ruxolitinib nicht infrage kommt.

In der Studie SIMPLIFY-2 wurde Momelotinib mit einer bestverfügbarer Therapie verglichen. Für die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm kam dabei u. a. eine Behandlung mit Ruxolitinib, eine Chemotherapie, Anagrelid, Kortikosteroide, hämatopoetische Wachstumsfaktoren, immunmodulierende Substanzen, Androgene, Interferon α oder keine Behandlung infrage. Der pU legt in Modul 4 A Auswertungen zur Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit einem Hämoglobinwert $< 10\text{ g/dl}$ zu Baseline vor. In der vom pU betrachteten Teilpopulation erhielten ca. 90 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Behandlung mit Ruxolitinib. Eine Behandlung mit Fedratinib erhielt keine Patientin bzw. kein Patient. Die Behandlung der Patientinnen und Patienten in der vom pU herangezogenen Teilpopulation der Studie SIMPLIFY-2 entspricht somit nicht der vom G-BA für die Fragestellung 2 festgelegten Vergleichstherapie. Die Studie SIMPLIFY-2 ist daher nicht für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung geeignet.

In der Studie MOMENTUM wurde der Vergleich von Momelotinib mit Danazol untersucht. Eine bestehende Behandlung mit JAK-Inhibitoren musste vor Studienbeginn beendet werden. Damit bietet die Studie MOMENTUM ebenfalls keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fedratinib und ist nicht geeignet, um die vorliegende Fragestellung zu beantworten.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Momelotinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die an primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia-Vera-Myelofibrose oder Post-essenzieller-Thrombozythämie-Myelofibrose erkrankt sind, und die mit Ruxolitinib behandelt wurden, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Momelotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Momelotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind

In der Gesamtschau zeigen sich für Fragestellung 1 der vorliegenden Bewertung sowohl positive als auch negative Effekte von Momelotinib im Vergleich zu Ruxolitinib.

Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung (nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen) ergibt sich in der Subgruppe der Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Zudem zeigt sich für den Endpunkt Anämie in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich. Den positiven Effekten stehen auf der negativen Seite Anhaltspunkte für einen höheren Schaden beträchtlichen Ausmaßes in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen für die Endpunkte Abbruch wegen UEs und Übelkeit gegenüber.

Der Vorteil einer Behandlung mit Momelotinib, der sich für den Endpunkt Transfusionsvermeidung in der Subgruppe der Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre sowie im Endpunkt Anämie zeigt, spiegelt sich nicht in weiteren patientenrelevanten Endpunkten, z. B. Fatigue, wider. Es ist zudem anzumerken, dass unter der Therapie mit Momelotinib mehr Todesfälle aufgetreten sind als unter Therapie mit Ruxolitinib (5 Ereignisse im Interventionsarm vs. 1 Ereignis im Vergleichsarm). Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die an primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia-Vera-Myelofibrose oder Post-essenzieller-Thrombozythämie-Myelofibrose erkrankt sind, und die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Momelotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden

Da für die vorliegende Fragestellung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Momelotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Momelotinib.

Tabelle 3: Momelotinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit moderater bis schwerer Anämie ^b , die an primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia-Vera-Myelofibrose oder Post-essenzieller-Thrombozythämie-Myelofibrose erkrankt sind ^c ,			
1	die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind	<ul style="list-style-type: none">▪ Ruxolitinib^doder▪ Fedratinib^d	Zusatznutzen nicht belegt
2	die mit Ruxolitinib behandelt wurden	<ul style="list-style-type: none">▪ Fedratinib^{d, e}	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass bei den Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine behandlungsbedürftige Anämie vorliegt, welche jedoch einer Behandlung mit JAK-Inhibitoren nicht grundsätzlich entgegensteht. Diesbezüglich wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen einer klinischen Studie sachgerechte supportive Maßnahmen zur Behandlung der moderaten / schweren Anämie durchgeführt werden. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz stellen Epoetin alfa, Kortikosteroide sowie eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie relevante Optionen zur Behandlung der moderaten / schweren Anämie dar. Darüber hinaus wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen einer klinischen Studie bei Bedarf weitere supportive Maßnahmen zur Behandlung der Splenomegalie und/oder weiterer Symptome durchgeführt werden. c. Es wird davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist. d. Ruxolitinib und Fedratinib sind nicht primär bei Vorliegen einer Thrombozytopenie angezeigt. Diesbezüglich sollten Ruxolitinib und Fedratinib laut Fachinformation und den Therapieempfehlungen in Leitlinien erst ab einer Thrombozytenzahl von $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ angewendet werden. e. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die Vorbehandlung mit Ruxolitinib ausreichend lange erfolgt ist (oder aufgrund von Unverträglichkeiten abgebrochen wurde) und dementsprechend eine weitere Therapie mit Ruxolitinib nicht infrage kommt.			
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; JAK: Januskinase			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2024 ab. Dort hatte der G-BA für Fragestellung 1 einen nicht quantifizierbaren

Zusatznutzen von Momelotinib festgestellt. Für die Fragestellung 2 hatte der G-BA einen geringen Zusatznutzen von Momelotinib festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.