

## Momelotinib (Myelofibrose)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 small squares in various shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white text on a dark blue segment of the bar.

### DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-139

Version: 1.0

Stand: 28.01.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2177

DOI: 10.60584/A25-139

# Impressum

**Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema**

Momelotinib (Myelofibrose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags**

04.11.2025

**Interne Projektnummer**

A25-139

**DOI-URL**

<https://doi.org/10.60584/A25-139>

**Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Siegburger Str. 237  
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [info@iqwig.de](mailto:info@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Momelotinib (Myelofibrose); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-139>.

### **Schlagwörter**

Momelotinib, Splenomegalie, Polycythaemia vera, Primäre Myelofibrose, Thrombozytämie – hämorrhagische, Nutzenbewertung, NCT01969838

### **Keywords**

Momelotinib, Splenomegaly, Polycythemia Vera, Primary Myelofibrosis, Thrombocythemia – Essential, Benefit Assessment, NCT01969838

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Helmut Ostermann, LMU Klinikum, München

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Christian Siebel
- Ivona Djuric
- Dorothee Ehlert
- Tatjana Hermanns
- Maximilian Kind
- Philip Kranz
- Sabine Ostlender
- Katherine Rascher
- Corinna ten Thoren

# Inhaltsverzeichnis

|                 | Seite  |
|-----------------|--|
| <b>1</b>        | <b>Hintergrund..... 1</b>  |
| <b>1.1</b>      | <b>Zugelassenes Anwendungsgebiet ..... 1</b>                                     |
| <b>1.2</b>      | <b>Verlauf des Projekts ..... 1</b>  |
| <b>1.3</b>      | <b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung ..... 2</b>                              |
| <b>1.4</b>      | <b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2</b>                             |
| <b>2</b>        | <b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ..... 4</b>             |
| <b>Teil I:</b>  | <b>Nutzenbewertung ..... I.1</b>   |
| <b>Teil II:</b> | <b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1</b> |

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

### **1.2 Verlauf des Projekts**

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.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen € überstieg.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### **1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### **1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments**

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

| <b>Teil I – Nutzenbewertung</b>  |  |
|--|--|
| Kapitel I 1  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>   |
| Kapitel I 2 bis I 5  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>  |
| <b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> |  |
| Kapitel II 1 bis II 3  | <p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)</li> </ul> |
| pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch                          |  |

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.



## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

| Name              | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 |
|-------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Ostermann, Helmut | ja      | ja      | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    |

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

|   | Seite       |
|---|-------------|
| <b>I Tabellenverzeichnis .....</b>  | <b>I.4</b>  |
| <b>I Abbildungsverzeichnis .....</b>  | <b>I.5</b>  |
| <b>I Abkürzungsverzeichnis .....</b>  | <b>I.6</b>  |
| <b>I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....</b>  | <b>I.8</b>  |
| <b>I 2 Fragestellung.....</b>   | <b>I.20</b> |
| <b>I 3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, die nicht mit einem JAK-Inhibitor<br/>vorbehandelt sind .....</b> | <b>I.22</b> |
| <b>I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....</b>   | <b>I.22</b> |
| I 3.1.1 Eingeschlossene Studien .....   | I.22        |
| I 3.1.2 Studiencharakteristika.....   | I.23        |
| <b>I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....</b>   | <b>I.33</b> |
| I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte .....   | I.33        |
| I 3.2.2 Verzerrungspotenzial.....   | I.38        |
| I 3.2.3 Ergebnisse.....   | I.40        |
| I 3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....   | I.46        |
| <b>I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....</b>  | <b>I.48</b> |
| I 3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....  | I.48        |
| I 3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....  | I.52        |
| <b>I 4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt<br/>wurden .....</b>                | <b>I.55</b> |
| <b>I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....</b>   | <b>I.55</b> |
| <b>I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....</b>   | <b>I.58</b> |
| <b>I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....</b>  | <b>I.58</b> |
| <b>I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....</b>                                     | <b>I.60</b> |
| <b>I 6 Literatur.....</b>   | <b>I.62</b> |
| <b>I Anhang A Suchstrategien.....</b>   | <b>I.65</b> |
| <b>I Anhang B Veränderung der Transfusionslast in der Studie SIMPLIFY-1 .....</b>                                     | <b>I.66</b> |
| <b>I Anhang C Kaplan-Meier-Kurven.....</b>  | <b>I.67</b> |
| <b>I Anhang C.1 Gesamtüberleben .....</b>   | <b>I.67</b> |
| <b>I Anhang C.2 Leukämische Transformation .....</b>  | <b>I.67</b> |

|                   |  |             |
|-------------------|--|-------------|
| <b>I Anhang D</b> | <b>Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....</b>                         | <b>I.68</b> |
| <b>I Anhang E</b> | <b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b> | <b>I.74</b> |

# I Tabellenverzeichnis

|  | Seite |
|--|-------|
| Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....  | 3     |
| Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Momelotinib.....  | I.9   |
| Tabelle 3: Momelotinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....   | I.18  |
| Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Momelotinib.....  | I.20  |
| Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Momelotinib vs. Ruxolitinib .....  | I.22  |
| Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich:<br>Momelotinib vs. Ruxolitinib.....  | I.24  |
| Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Momelotinib vs.<br>Ruxolitinib .....  | I.26  |
| Tabelle 8: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie<br>Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Momelotinib vs. Ruxolitinib .....    | I.30  |
| Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter<br>Vergleich: Momelotinib vs. Ruxolitinib.....                           | I.32  |
| Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Momelotinib vs. Ruxolitinib ..   | I.34  |
| Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial –<br>RCT, direkter Vergleich: Momelotinib vs. Ruxolitinib .....               | I.39  |
| Tabelle 12: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität,<br>Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Momelotinib vs. Ruxolitinib ... | I.41  |
| Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidity, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter<br>Vergleich: Momelotinib vs. Ruxolitinib.....                           | I.44  |
| Tabelle 14: Subgruppen (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Momelotinib vs.<br>Ruxolitinib .....   | I.47  |
| Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Momelotinib vs. Ruxolitinib ..   | I.49  |
| Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Momelotinib im<br>Vergleich zu Ruxolitinib .....   | I.53  |
| Tabelle 17: Momelotinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....  | I.60  |
| Tabelle 18: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Momelotinib vs. Ruxolitinib .....   | I.69  |
| Tabelle 19: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Momelotinib vs. Ruxolitinib .....  | I.70  |
| Tabelle 20: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich:<br>Momelotinib vs. Ruxolitinib.....  | I.71  |
| Tabelle 21: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Momelotinib vs. Ruxolitinib ...  | I.72  |

# I Abbildungsverzeichnis

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Veränderung der Transfusionslast.....                             | I.66         |
| Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben .....            | I.67         |
| Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt leukämische Transformation ..... | I.67         |



# I Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung   |
|-----------|---|
| BFI       | Brief Fatigue Inventory   |
| CT        | Computertomografie  |
| CTCAE     | Common Terminology Criteria for Adverse Events  |
| DGHO      | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie                      |
| ESA       | Erythropoiesis-Stimulating Agent (Erythropoese-stimulierender Wirkstoff)              |
| G-BA      | Gemeinsamer Bundesausschuss   |
| GKV       | gesetzliche Krankenversicherung   |
| Hb        | Hämoglobin  |
| IPSS      | International Prognostic Scoring System (internationales prognostisches Punktesystem) |
| IQWiG     | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen                      |
| IWG-MRT   | International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment   |
| JAK       | Januskinase   |
| MCS       | Mental Component Summary (psychischer Summenscore)                                    |
| MedDRA    | Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung          |
| MFSAF     | Myelofibrosis Symptom Assessment Form   |
| MPN-SAF   | Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form                                   |
| MRT       | Magnetresonanztomografie  |
| PCS       | Physical Component Summary (körperlicher Summenscore)                                 |
| PGIC      | Patient Global Impression of Change   |
| pU        | pharmazeutischer Unternehmer  |
| RCT       | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)                      |
| RR        | relatives Risiko  |
| SF-36v2   | Short Form-36 Health Survey Version 2   |
| SGB       | Sozialgesetzbuch  |
| SMQ       | Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)                            |
| SUE       | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis  |
| UE        | unerwünschtes Ereignis  |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                |
|------------------|---|
| UESI             | unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse |
| VAS              | visuelle Analogskala                            |
| WHO              | World Health Organization                       |

## **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

| Frage-<br>stellung   | Indikation  | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>   |
|--|---|---|
| zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit moderater bis schwerer Anämie <sup>b</sup> , die an primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia-Vera-Myelofibrose oder Post-essenzieller-Thrombozythämie-Myelofibrose erkrankt sind <sup>c</sup> ,   |   |   |
| 1  | die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ruxolitinib<sup>d</sup></li> <li>oder</li> <li>▪ Fedratinib<sup>d</sup></li> </ul> |
| 2  | die mit Ruxolitinib behandelt wurden                | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fedratinib<sup>d, e</sup></li> </ul>   |
| <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 <math>\geq 50\,000/\mu\text{l}</math> 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> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; JAK: Januskinase</p> |   |   |

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. Gleichmaßen 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  $< 10 \text{ g/dl}$  aufwiesen (N = 86 im Interventionsarm und N = 94 im Vergleichsarm).

Die Behandlung mit Mometotinib 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 Mometotinib 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 infrage, 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 Mometotinib 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 Mometotinib. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mometotinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mometotinib für Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  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 Mometotinib 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 Mometotinib 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 bestverfügbaren 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 Mometotinib 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 Mometotinib (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 Mometotinib 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 Mometotinib 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  $\geq 90$  Tagen erhalten haben.

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

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 Mometotinib 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-Polycythaemia-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 Mometotinib mit einer bestverfügbaren 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  $\alpha$  oder keine Behandlung infrage. Der pU legt in Modul 4 A Auswertungen zur Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit einem Hämoglobinwert  $< 10$  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 Mometotinib 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  $\geq 65$  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  $\geq 65$  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 <sup>a</sup>   | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---|---|---|
| zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit moderater bis schwerer Anämie <sup>b</sup> , die an primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia-Vera-Myelofibrose oder Post-essenzieller-Thrombozythämie-Myelofibrose erkrankt sind <sup>c</sup> ,   |   |   |   |
| 1  | die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ruxolitinib<sup>d</sup></li> <li>oder</li> <li>▪ Fedratinib<sup>d</sup></li> </ul> | Zusatznutzen nicht belegt                       |
| 2  | die mit Ruxolitinib behandelt wurden                | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fedratinib<sup>d, e</sup></li> </ul>   | Zusatznutzen nicht belegt                       |
| <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 <math>\geq 50\,000/\mu\text{l}</math> 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> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; JAK: Januskinase</p> |   |   |   |

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 Mometinib festgestellt. Für die Fragestellung 2 hatte der G-BA einen geringen Zusatznutzen von Mometinib 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.

## I 2 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 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Momelotinib

| Fragestellung  | Indikation  | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>   |
|--|---|---|
| zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit moderater bis schwerer Anämie <sup>b</sup> , die an primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia-Vera-Myelofibrose oder Post-essenzieller-Thrombozythämie-Myelofibrose erkrankt sind <sup>c</sup> ,   |   |   |
| 1  | die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ruxolitinib<sup>d</sup></li> <li>oder</li> <li>▪ Fedratinib<sup>d</sup></li> </ul> |
| 2  | die mit Ruxolitinib behandelt wurden                | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fedratinib<sup>d, e</sup></li> </ul>   |
| <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 <math>\geq 50\ 000/\mu\text{l}</math> 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> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; JAK: Januskinase</p> |   |   |

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 [2]. Zum anderen spielen 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 [3,4]. Gleichmaßen 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 [5]. Eine erneute Behandlung mit Ruxolitinib wird hingegen nicht empfohlen. Des Weiteren ist die vom pU vorgelegte Auswertung deutscher Krankenkassen-Abrechnungsdaten [2] 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 [6].

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 Minstdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.



### I 3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind

#### I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Momelotinib (Stand zum 20.08.2025)
- bibliografische Recherche zu Momelotinib (letzte Suche am 20.08.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Momelotinib (letzte Suche am 20.08.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Momelotinib (letzte Suche am 28.08.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Momelotinib (letzte Suche am 11.11.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### I 3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Momelotinib vs. Ruxolitinib

| Studie  | Studienkategorie  |   |                            | Verfügbare Quellen                 |  |                                 |
|---|---|---|----------------------------|------------------------------------|--|---------------------------------|
|   | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein) | Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein) | Studie Dritter (ja / nein) | Studienbericht (ja / nein [Zitat]) | Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat]) | Publikation (ja / nein [Zitat]) |
| SIMPLIFY-1  | ja  | nein <sup>c</sup>                           | nein <sup>c</sup>          | ja [7]                             | ja [8,9]   | ja [10]                         |
| a. Studie, für die der pU Sponsor war<br>b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse<br>c. der ursprüngliche Sponsor der Studie wurde nach Durchführung der Studie durch den pU übernommen<br>pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie |   |   |                            |                                    |  |                                 |

Der Studienpool der Nutzenbewertung umfasst für die Fragestellung 1 die RCT SIMPLIFY-1 und stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

### **I 3.1.2 Studiencharakteristika**

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Momelotinib vs. Ruxolitinib (mehrsseitige Tabelle)

| Studie     | Studiendesign              | Population   | Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)  | Studiendauer   | Ort und Zeitraum der Durchführung  | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>  |
|------------|----------------------------|--|--|--|--|--|
| SIMPLIFY-1 | RCT, doppelblind, parallel | <p>Erwachsene mit bestätigter primärer MF oder post-PV- / post-ET-MF<sup>b</sup> und</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ tastbarer Splenomegalie (<math>\geq 5</math> cm unterhalb des linken Rippenbogens)</li> <li>▪ ohne Vorbehandlung mit JAK-Inhibitoren</li> <li>▪ ECOG-PS <math>\leq 2</math></li> </ul> | <p>Momelotinib (N = 215)<br/>Ruxolitinib (N = 217)</p> <p>davon relevante Teilpopulation (mITT)<sup>c</sup>:<br/>Momelotinib (n = 86)<br/>Ruxolitinib (n = 94)<sup>d</sup></p> | <p>Screening: 5 Wochen</p> <p>Behandlung: bis zu 24 Wochen<sup>e</sup> oder bis Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes oder der Patientin / des Patienten</p> <p>Beobachtung: maximal 5 Jahre oder bis Studienende<sup>f</sup></p> | <p>131 Zentren in Australien, Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Israel, Japan, Kanada, Niederlande, Österreich, Polen, Rumänien, Schweden, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechien, Ungarn, Singapur, USA, Vereinigtes Königreich</p> <p>12/2013–05/2019</p> <p>Datenschnitte:<br/>12.09.2016<sup>g</sup><br/>12.09.2017<sup>h</sup><br/>01.07.2019<sup>i</sup></p> | <p>primär: Milzansprechrates zu Woche 24<sup>j</sup></p> <p>sekundär:<br/>Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p> |

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Momelotinib vs. Ruxolitinib (mehrseitige Tabelle)

| Studie   | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup> |
|--|---------------|------------|---|--------------|-----------------------------------|---|
| <p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Diagnose gemäß den Kriterien der WHO (primäre MF) [11] oder der IWG-MRT (post-PV- / post-ET-MF) [12]</p> <p>c. randomisierte Patientinnen und Patienten mit einem Hämoglobin-Wert &lt; 10 g/dl zu Baseline</p> <p>d. In Modul 4 A und im Hauptteil des Studienberichts werden 94 Patientinnen und Patienten angegeben. In einigen Tabellen des Studienberichts beträgt die Anzahl hingegen 95 Patientinnen und Patienten. Es werden die Angaben aus Modul 4 A und dem Hauptteil des Studienberichts verwendet.</p> <p>e. Nach Abschluss der randomisierten kontrollierten Behandlungsphase (24 Wochen) ging die Studie in eine offene Extensionsphase (bis zu 216 Wochen) über. In der offenen Extensionsphase erhielten alle Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit Momelotinib. Die offene Extensionsphase der Studie ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>f. Die Nachbeobachtung erfolgte nur für die Endpunkte Gesamtüberleben und leukämische Transformation. Patientinnen und Patienten, die die Behandlung vor Woche 24 abbrachen sowie diejenigen, die nach Ende der randomisierten kontrollierten Behandlungsphase nicht in die offene Extensionsphase übergingen, erhielten eine Follow-up Visite 30 Tage nach Behandlungsende.</p> <p>g. prädefinierte Analyse des primären Endpunktes nachdem alle Patientinnen und Patienten die randomisierte kontrollierte Behandlungsphase (24 Wochen) beendet hatten</p> <p>h. Analyse nach 48 Behandlungswochen (davon 24 Wochen randomisierte kontrollierte Behandlungsphase und 24 Wochen Extensionsphase)</p> <p>i. finaler Datenbankschluss</p> <p>j. definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Reduktion des Milzvolumens <math>\geq 35\%</math> nach 24 Wochen (gemessen mittels Magnetresonanztomografie oder Computertomografie)</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group- Performance Status; ET: essenzielle Thrombozythämie; IWG-MRT: International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment; JAK: Janus-assoziierte Kinase; MF: Myelofibrose; mITT: modified Intention To Treat; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PV: Polycythaemia Vera; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p> |               |            |   |              |                                   |   |

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Mometoninib vs. Ruxolitinib (mehrseitige Tabelle)

| Studie   | Intervention   | Vergleich   |
|--|--|---|
| SIMPLIFY-1   | Mometoninib 200 mg 1-mal täglich, oral<br>+<br>Placebo 2-mal täglich, oral | Ruxolitinib 20 mg, 15 mg, 10 mg oder 5 mg, jeweils 2-mal täglich oral, abhängig von Kreatinin-Clearance, Leberwerten und Thrombozytenzahl<br>+<br>Placebo 1-mal täglich, oral |
| Dosisanpassungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosisreduktion und -unterbrechung bis maximal 28 Tage<sup>a, b</sup> erlaubt bei Thrombozytopenie, Neutropenie, nicht-hämatologischer Toxizität Grad 3 oder 4 oder Blutungsereignissen <math>\geq</math> Grad 2 <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Mometoninib: Reduktion in 50 mg-Schritten auf bis zu 100 mg/Tag; nach Unterbrechung Wiederaufnahme mit einer niedrigeren oder der gleichen Dosis<sup>c, d</sup></li> <li>▫ Ruxolitinib: bei Thrombozytopenie Reduktion oder Unterbrechung und anschließende Wiederaufnahme der Dosis in Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl<sup>c</sup>; bei anderen Toxizitäten Wiederaufnahme der Therapie mit einer um 5 mg (2-mal täglich) reduzierten Dosis im Vergleich zur Dosis bei Auftreten der Toxizität<sup>c, e</sup></li> </ul> </li> <li>▪ Dosiserhöhung bei unzureichender Wirksamkeit<sup>f</sup> erlaubt<sup>g</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Mometoninib: bei Dosen &lt; 200 mg/Tag in 50 mg-Schritten bis maximal 200 mg/Tag</li> <li>▫ Ruxolitinib: in Schritten von 5 mg (2-mal täglich) bis maximal 25 mg 2-mal täglich bei Patientinnen und Patienten mit Thrombozytenzahl <math>\geq 100 \times 10^9/l</math> bei Studienbeginn; bis maximal 10 mg 2-mal täglich bei Patientinnen und Patienten mit Thrombozytenzahl &lt; <math>100 \times 10^9/l</math> bei Studienbeginn</li> </ul> </li> </ul> |  |   |
| <b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Splenektomie</li> <li>▪ JAK1-oder JAK2-Inhibitoren</li> <li>▪ Milzbestrahlung <math>\leq 3</math> Monate vor der 1. Dosis der Studienmedikation</li> <li>▪ Chemotherapie, immunmodulierende Therapie, biologische Therapie, Strahlentherapie oder Prüfpräparate <math>\leq 4</math> Wochen vor der 1. Dosis der Studienmedikation</li> <li>▪ starke CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren oder duale Inhibitoren von CYP3A4 und CYP2C9 <math>\leq 1</math> Woche vor der 1. Dosis der Studienmedikation</li> </ul> <b>Erlaubte Vorbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eisenchelator-Therapie, wenn die Dosis <math>\leq 14</math> Tage vor der 1. Dosis der Studienmedikation nicht verändert wurde</li> </ul> <b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chemotherapie, immunmodulierende Therapie</li> <li>▪ systemische Kortikosteroide<sup>h</sup></li> <li>▪ Erythropoese stimulierende Substanzen</li> <li>▪ Androgene zur Behandlung der Myelofibrose</li> <li>▪ Interferon</li> <li>▪ andere JAK-Inhibitoren</li> <li>▪ andere Prüfpräparate</li> </ul> <b>Erlaubte Begleitbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor zur Behandlung von neutropenischem Fieber</li> </ul>   |  |   |

|  |
|--|
| <p>a. bei Anhalten der Toxizität <math>\geq 28</math> Tage konnte die Behandlung nur nach Genehmigung durch den Sponsor wieder aufgenommen werden. Trat die Toxizität nach Unterbrechung unter Behandlung mit der niedrigsten Dosis erneut auf, wurde die Behandlung dauerhaft abgebrochen.</p> <p>b. Vor Unterbrechung bzw. Abbruch der Behandlung war eine Reduktion auf die niedrigste Dosis (Momelotinib: 100 mg/Tag, Ruxolitinib: 5 mg 2-mal täglich) für einen Zeitraum von 1 Woche erforderlich.</p> <p>c. Die Behandlung durfte erst ab einer Thrombozytenzahl <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> wieder aufgenommen werden.</p> <p>d. Die Höhe der Dosis bei Wiederaufnahme der Behandlung wurde in Abhängigkeit von der Dosis zum Zeitpunkt des Auftretens der Toxizität festgelegt: 150 mg/Tag (bei 200 mg/Tag zum Zeitpunkt der Toxizität) oder 100 mg/Tag (bei 150 mg/Tag bzw. 100 mg/Tag zum Zeitpunkt der Toxizität).</p> <p>e. Bei einer Dosis von 5 mg 2-mal täglich zum Zeitpunkt des Auftretens der Toxizität betrug die Dosis bei Wiederaufnahme ebenfalls 5 mg 2-mal täglich.</p> <p>f. definiert als das Ausbleiben einer Verringerung der tastbaren Milzlänge um <math>\geq 50\%</math> oder einer Verringerung des Milzvolumens um <math>\geq 35\%</math> gegenüber dem Baseline-Wert, gemessen mittels CT oder MRT</p> <p>g. höchstens alle 2 Wochen, aber erst nach den ersten 4 Wochen nach Therapiebeginn und nicht innerhalb von 4 Wochen nach einer Dosisreduktion und nur wenn keine neue oder wiederkehrende Toxizität auftritt und wenn die Thrombozytenzahl <math>&lt; 50 \times 10^9/l</math> und / oder die absolute Neutrophilenzahl <math>&lt; 0,75 \times 10^9/l</math> beträgt</p> <p>h. lokal angewendete Kortikosteroide, die nicht zur Behandlung der Myelofibrose eingesetzt wurden, waren erlaubt</p> |
| <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CT: Computertomographie; CYP: Cytochrom P450; JAK: Janus-assoziierte Kinase; MRT: Magnetresonanztomografie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie, ULN: Obere Normgrenze</p>  |

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 die nach Ansicht der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes eine Behandlung der Myelofibrose erforderlich war. Für den Studieneinschluss durften die Patientinnen und Patienten zuvor noch nicht mit einem JAK-Inhibitor behandelt worden sein. Zusätzlich mussten die Patientinnen und Patienten eine tastbare Splenomegalie ( $\geq 5$  cm unterhalb des linken Rippenbogens) sowie ein Hochrisiko- oder Intermediär-2-Risikoprofil gemäß International Prognostic Scoring System (IPSS) aufweisen. Patientinnen und Patienten mit Intermediär-1-Risikoprofil in Verbindung mit einer symptomatischen Splenomegalie, Hepatomegalie, Anämie (definiert als Hämoglobin[Hb]-Wert  $< 10$  g/dl) und / oder einem fehlendem Ansprechen auf verfügbare Therapien konnten ebenfalls in die Studie eingeschlossen werden.

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. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Transfusionsabhängigkeit (ja vs. nein) und Thrombozytenzahl ( $< 100 \times 10^9/l$  vs.  $\geq 100 \times 10^9/l$  und  $\leq 200 \times 10^9/l$  vs.  $> 200 \times 10^9/l$ ). Die Zulassung von Momelotinib beschränkt sich auf Patientinnen und Patienten mit moderater bis schwerer Anämie. Der pU legt daher 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). Das Kriterium Hb-Wert < 10 g/dl wird als ausreichend angesehen, um die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit moderater oder schwerer Anämie abzubilden.

Die Behandlung mit Momelotinib im Interventionsarm bzw. mit Ruxolitinib im Vergleichsarm erfolgte in der Studie weitgehend gemäß den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation [13,14]. 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 Studie SIMPLIFY-1 liegen 3 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt (12.09.2016): prädefinierte Analyse des primären Endpunktes nachdem alle Patientinnen und Patienten die randomisierte kontrollierte Behandlungsphase (24 Wochen) beendet hatten
- 2. Datenschnitt (12.09.2017): Analyse nach 48 Behandlungswochen (davon 24 Wochen randomisierte kontrollierte Behandlungsphase und 24 Wochen Extensionsphase)
- 3. Datenschnitt (01.07.2019): Analyse zum finalen Datenbankschluss

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind nur die ersten 24 Wochen der Studie relevant, in denen im Vergleichsarm noch keine Behandlung mit Momelotinib erfolgte. Nur dieser Zeitraum erlaubt einen direkten Vergleich von Momelotinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es 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. Die Gabe von Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen (ESA), wie z. B. Epoetin alfa, zur Behandlung der Anämie bei Patientinnen und Patienten mit Myelofibrose wird auch in aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien beschrieben [3,5]. In der Studie SIMPLIFY-1 war eine Begleitbehandlung der Anämie mit ESA verboten. Bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie erhielten im Laufe der randomisierten kontrollierten Behandlungsphase lediglich 1 Patientin bzw. Patient im Interventionsarm und 3 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Begleitbehandlung mit ESA. Angaben zur relevanten Teilpopulation liegen nicht vor. Für ein günstiges Ansprechen auf ESA ist laut Empfehlung der DGHO ein Serumerythropoetin-Spiegel < 125 U/l Voraussetzung [5]. Für die Patientinnen und Patienten der Studie liegen keine Angaben zu Serumerythropoetin-Spiegeln vor. Es lässt sich daher 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 infrage, wird aber bei der Einschätzung der Aussagesicherheit berücksichtigt (siehe Abschnitt I 3.2).

### ***Dosierung von Ruxolitinib***

In der Studie SIMPLIFY-1 wurde die Anfangsdosis von Ruxolitinib für die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm in Abhängigkeit der Thrombozytenzahl, der Kreatinin-Clearance sowie der Leberfunktion festgelegt (siehe Tabelle 7). Im Studienverlauf konnte die Dosis u. a. bei Vorliegen einer Thrombozytopenie, Neutropenie oder nicht hämatologischen Toxizität reduziert werden. Die Behandlung mit Ruxolitinib in der Studie entspricht damit weitgehend den Vorgaben der Fachinformation [14]. Da eine Therapie mit Ruxolitinib als Nebenwirkung Anämien auslösen kann, empfiehlt die 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 [5]. Diese Option bestand in der Studie SIMPLIFY-1 nicht. Inwieweit sich die Gabe einer niedrigeren Anfangsdosis von Ruxolitinib bei Patientinnen und Patienten mit deutlicher Anämie 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.



## Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Momelotinib vs. Ruxolitinib (mehrsseitige Tabelle)

| Studie<br>Charakteristikum<br>Kategorie   | Momelotinib<br>N = 86 | Ruxolitinib<br>N = 94 |
|---|-----------------------|-----------------------|
| <b>SIMPLIFY-1</b>   |                       |                       |
| Alter [Jahre], MW (SD)  | 69 (9)                | 66 (9)                |
| Altersgruppe, n (%)   |                       |                       |
| < 65 Jahre  | 24 (28)               | 36 (38)               |
| ≥ 65 Jahre  | 62 (72)               | 58 (62)               |
| Geschlecht [w / m], %   | 42 / 58               | 40 / 60               |
| Region, n (%)   |                       |                       |
| Westeuropa  | 53 (62)               | 51 (54)               |
| Osteuropa   | 25 (29)               | 36 (38)               |
| Asien   | 8 (9)                 | 7 (7)                 |
| Krankheitstyp, n (%)  |                       |                       |
| primäre Myelofibrose  | 59 (69)               | 54 (57)               |
| Post-ET-Myelofibrose  | 16 (19)               | 28 (30)               |
| Post-PV-Myelofibrose  | 11 (13)               | 12 (13)               |
| Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], MW (SD) | 3,2 (3,9)             | 3,1 (4,4)             |
| tastbare Milzgröße [cm], MW (SD)  | 12,1 (5,7)            | 12,5 (5,5)            |
| tastbare Milzgröße, n (%)   |                       |                       |
| < 10 cm   | 33 (38)               | 32 (34)               |
| ≥ 10 cm   | 53 (62)               | 62 (66)               |
| Risikogruppe gemäß IPSS, n (%)  |                       |                       |
| niedrig   | 0 (0)                 | 0 (0)                 |
| intermediär-1   | 2 (2)                 | 4 (4)                 |
| intermediär-2   | 26 (30)               | 20 (21)               |
| hoch  | 58 (67)               | 70 (75)               |
| Hb-Wert [g/dl], MW (SD)   | 8,6 (1,0)             | 8,7 (1,0)             |
| Hb-Wert, n (%)  |                       |                       |
| < 8 g/dl  | 28 (33)               | 21 (22)               |
| ≥ 8 g/dl  | 58 (67)               | 73 (78)               |
| Erythrozytenkonzentrat-Einheiten/12 Wochen <sup>a</sup> , MW (SD)               | 3,1 (3,8)             | 2,8 (4,2)             |
| Therapieabbruch, n (%) <sup>b</sup>   | 20 (23)               | 9 (10)                |
| Studienabbruch, n (%) <sup>c</sup>  | 14 (16)               | 7 (7)                 |

Tabelle 8: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Momelotinib vs. Ruxolitinib (mehreseitige Tabelle)

| Studie<br>Charakteristikum<br>Kategorie   | Momelotinib<br>N = 86 | Ruxolitinib<br>N = 94 |
|---|-----------------------|-----------------------|
| a. Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrat-Einheiten im 12-Wochen-Zeitraum vor Randomisierung<br>b. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): unerwünschte Ereignisse (15 % vs. 5 %), Entscheidung der Prüferin / des Prüfers (2 % vs. 1 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die während der Behandlung mit der Studienmedikation verstorben sind (3 % vs. 0 %).<br>c. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): unerwünschte Ereignisse (9 % vs. 4 %), Entscheidung der Patientin / des Patienten (1 % vs. 2 %), Entscheidung der Prüferin / des Prüfers (1 % vs. 1 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (3 % vs. 0 %).<br>ET: essenzielle Thrombozythämie; Hb: Hämoglobin; IPSS: International Prognostic Scoring System; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PV: Polycythaemia Vera; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich |                       |                       |

Die Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den beiden Studienarmen der Studie SIMPLIFY-1 weitgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 69 vs. 66 Jahre alt und bestand mehrheitlich aus Männern (58 % vs. 60 %). Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit primärer Myelofibrose war im Interventionsarm mit 69 % etwas höher als im Vergleichsarm mit 57 %. In beiden Studienarmen befand sich die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten in der IPSS-Risikogruppe hoch oder intermediär-2 (ca. 97 %). Der Ausgangs-Hb-Wert betrug im Mittel 8,6 g/dl im Interventionsarm und 8,7 g/dl im Vergleichsarm. Die durchschnittliche Transfusionslast mit Erythrozytenkonzentraten lag im Interventionsarm bei 3,1 Einheiten/12 Wochen gegenüber 2,8 Einheiten/12 Wochen.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die die Therapie innerhalb der 24-wöchigen randomisierten kontrollierten Behandlungsphase abgebrochen haben, lag im Interventionsarm deutlich höher als im Vergleichsarm (23 % vs. 10 %). Der häufigste Grund waren in beiden Studienarmen jeweils unerwünschte Ereignisse (UEs). Die Studie brachen 16 % vs. 7 % der Patientinnen und Patienten innerhalb der 24-wöchigen randomisierten kontrollierten Behandlungsphase ab.

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Momelotinib vs. Ruxolitinib

| Studie                                  | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung                |                      | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|---|---|---------------------------------|----------------------------|----------------------|---------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|
|   |   |                                 | Patientinnen und Patienten | Behandelnde Personen |                                       |                          |                                       |
| SIMPLIFY-1                              | ja  | ja                              | ja                         | ja                   | ja                                    | ja                       | niedrig                               |
| RCT: randomisierte kontrollierte Studie |   |                                 |                            |                      |                                       |                          |                                       |

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

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden kann. So sei Momelotinib entsprechend der Fachinformation verabreicht worden und die demografischen Merkmale der Patientinnen und Patienten entsprächen denen der Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungskontext. Der pU weist darauf hin, dass eine Anämie bei nahezu allen Patientinnen und Patienten im Laufe der Zeit zu einer Abhängigkeit von Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen führt, welche einen Indikator für ein Fortschreiten der Myelofibrose darstellt. Gemäß Aussage des pU zeigen Daten zu transfusionsabhängigen Patientinnen und Patienten aus der klinischen Versorgungspraxis, dass 45 % der Patientinnen und Patienten mit primärer Myelofibrose 1 Jahr nach Diagnosestellung bereits transfusionsabhängig seien. In der Studie SIMPLIFY-1 liege der Anteil an Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation, die zu Baseline bereits transfusionsabhängig waren, mit 51,1 % in ebenfalls diesem Bereich. Der pU führt weiter aus, dass in der vorliegenden Indikation die Gabe von Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen anhand des klinischen Gesamtbilds und nicht allein anhand von Laborparametern erfolge und dies in der Studie SIMPLIFY-1 entsprechend umgesetzt sei, indem die Behandlung mittels Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen nach Maßgabe der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes anhand der klinischen Präsentation der Anämie durchgeführt wurde.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe auch weiter oben in diesem Abschnitt (Unsicherheiten der Studie SIMPLIFY-1).

### **I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

#### **I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte**

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Transfusionsvermeidung
  - leukämische Transformation
  - Symptomatik, erhoben mittels Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF) und Patient Global Impression of Change (PGIC)
  - Fatigue, erhoben mittels Brief Fatigue Inventory (BFI)
  - Gesundheitszustand, erhoben mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - erhoben mittels Short Form 36 Health Survey Version 2 (SF-36v2)
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad  $\geq 3$ )
  - Abbruch wegen UEs
  - periphere Neuropathie
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Momelotinib vs. Ruxolitinib

| Studie   | Endpunkte       |                                     |   |                             |               |                                |  |      |                          |                   |                       |                                      |
|--|-----------------|-------------------------------------|---|-----------------------------|---------------|--------------------------------|--|------|--------------------------|-------------------|-----------------------|--------------------------------------|
|  | Gesamtüberleben | Transfusionsvermeidung <sup>a</sup> | Leukämische Transformation <sup>b</sup> | Symptomatik (MPN-SAF, PGIC) | Fatigue (BFI) | Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2) | SUEs | Schwere UEs <sup>c</sup> | Abbruch wegen UEs | Periphere Neuropathie | Weitere spezifische UEs <sup>d</sup> |
| SIMPLIFY-1   | ja              | ja                                  | ja                                      | ja                          | ja            | ja                             | ja   | ja   | ja                       | ja                | nein <sup>e</sup>     | ja                                   |
| a. definiert als Anteil Patientinnen und Patienten ohne Erythrozytentransfusion während der 24-wöchigen randomisierten kontrollierten Behandlungsphase<br>b. operationalisiert über eine prädefinierte PT-Sammlung des pU<br>c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad $\geq 3$ .<br>d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Übelkeit (PT, UEs) und Anämie (PT, schwere UEs).<br>e. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Textabschnitt<br>BFI: Brief Fatigue Inventory; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MPN-SAF: Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; PGIC: Patient Global Impression of Change; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala |                 |                                     |   |                             |               |                                |  |      |                          |                   |                       |                                      |

## Anmerkungen zu den Endpunkten

### Primärer Endpunkt Milzansprechen zu Woche 24

Der primäre Endpunkt der Studie SIMPLIFY-1 war das Milzansprechen zu Woche 24. Der Endpunkt war definiert als Anteil an Patientinnen und Patienten mit Reduktion des Milzvolumens  $\geq 35$  % gegenüber dem Ausgangswert. Das Milzvolumen wurde dabei ausschließlich auf Basis bildgebender Verfahren mittels MRT oder CT gemessen und nicht über eine von der Patientin bzw. dem Patienten wahrnehmbaren Symptomatik. Daher ist der Endpunkt Milzansprechen in dieser Operationalisierung nicht patientenrelevant und wird nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Unabhängig davon zeigt sich in diesem Endpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Interventions- vs. Vergleichsarm: 27 [31,4 %] vs. 31 [33,0 %]; relatives Risiko 1,00 [0,65; 1,52],  $p = 0,98$ ).

### ***Transfusionsvermeidung***

Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen unter Einhaltung eines definierten Hb-Mindestwerts ein vorrangiges Therapieziel dar, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von anämiebedingten Symptomen bei einer gleichzeitigen Freiheit von Transfusionen erreicht werden soll. Langfristige Folgekomplikationen der Transfusionsgabe, insbesondere die Symptome chronischer Eisenüberladung, sind im Rahmen der üblichen Studiendauer in der Regel nicht erfassbar. Wegen der Bedeutung dieser Folgekomplikationen wird eine Vermeidung von Transfusionen als patientenrelevant erachtet. Demgegenüber können und sollten Aspekte der (anämiebedingten) Symptomatik (z. B. Fatigue) und Lebensqualität sowie psychosoziale Aspekte (Belastungen durch Transfusionstherapie) im Rahmen klinischer Studien direkt über patientenberichtete Endpunkte abgebildet werden.

Der pU gibt in Modul 4 A an, dass in der Studie SIMPLIFY-1 bei der Entscheidung, ob bei einer Patientin bzw. einem Patienten eine Transfusion vorgenommen werden soll, die Gesamtsituation der Patientin bzw. des Patienten, u. a. anhand Anämie-bedingter Symptome, Laborparametern und dem subjektiven Patientenempfinden, berücksichtigt werden sollte. Kriterien, wann eine Transfusion vorgenommen werden sollte, waren in der Studie nicht präspezifiziert. Aus den fehlenden Kriterien zur Gabe von Transfusionen resultiert die Unsicherheit, inwiefern Transfusionen in unterschiedlichen Studienzentren unter vergleichbaren Bedingungen verabreicht wurden und ob dies dem deutschen Versorgungskontext entspricht.

In Modul 4 A legt der pU unter anderem post hoc Auswertungen zum Anteil an Patientinnen und Patienten, die über den gesamten Beobachtungszeitraum der randomisierten kontrollierten Behandlungsphase von 24 Wochen keine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten erhielten, vor. Diese Operationalisierung des Endpunkts Transfusionsvermeidung wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Dabei wird eine Transfusionsvermeidung über 24 Wochen grundsätzlich als ausreichend angesehen, um von einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit) ausgehen zu können. Die beobachteten Effekte im Endpunkt Transfusionsvermeidung können jedoch nicht quantifiziert werden. Dies begründet sich zum einen darin, dass vor dem Hintergrund der Änderung der Transfusionslast im Studienverlauf im Ruxolitinib-Arm – initial erhöhte Transfusionslast, gefolgt von einem Rückgang der Transfusionslast nach Woche 16 – unklar ist, ob die in den ersten 24 Wochen der Behandlung beobachtete Reduktion der Transfusionslast bzw. der höhere Anteil an Patientinnen und Patienten mit Transfusionsfreiheit unter Mometotinib im Vergleich zu Ruxolitinib über die 24 Wochen hinaus im gleichen Ausmaß bestehen bleibt (siehe Abbildung 1 in I Anhang B). Zum anderen ist unsicher, in welchem Umfang bei den hier betroffenen Patientinnen und Patienten, für die angenommen werden kann, dass sie im Verlauf ihrer Erkrankung regelhaft

transfusionspflichtig werden, Folgekomplikationen von Transfusionen tatsächlich vermieden werden können.

Der pU legt in seinem Dossier zusätzlich eine Vielzahl weiterer Auswertungen vor, die er als „Transfusionsunabhängigkeit“ bzw. „Transfusionsabhängigkeit“ bezeichnet. Diese Auswertungen sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Dies begründet sich maßgeblich darin, dass der in diesen Auswertungen jeweils betrachtete Zeitraum nur 12 Wochen bzw. 8 Wochen beträgt.

### ***Leukämische Transformation***

In der Studie wurde der kombinierte Endpunkt Leukämie-freies Überleben, operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur leukämischen Transformation oder Tod, erhoben. Die Definition einer leukämischen Transformation erfolgte dabei anhand einer prädefinierten PT-Liste. Der pU legt in Modul 4 A post-hoc Auswertungen zur Teilkomponente Zeit bis zum Auftreten einer leukämischen Transformation vor. Die Transformation in eine akute Leukämie stellt eine schwere Folgekomplikation der Erkrankung mit sehr schlechter Prognose dar und ist somit unmittelbar patientenrelevant. Die PT-Liste des pU wird als hinreichende Abbildung von Ereignissen, die typischerweise einer leukämischen Transformation zugeordnet werden können, angesehen und für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

### ***Patientenberichtete Endpunkte***

In der Studie SIMPLIFY-1 wurden patientenberichtete Endpunkte der Kategorie Morbidität mittels des MPN SAF, des BFI, des PGIC und der EQ-5D VAS erhoben. Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden mittels des SF-36v2 erhoben. Der pU legt mit Ausnahme des Endpunkts Symptomatik erhoben mittels PGIC für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität post hoc Auswertungen zur Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 vor. Für die Endpunkte Fatigue (BFI), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2) liegen darüber hinaus jeweils Auswertungen zur Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 vor. Für den Endpunkt Symptomatik erhoben mittels PGIC legt der pU Responderanalysen zu jeglicher Verbesserung und jeglicher Verschlechterung zu Woche 24 vor.

Bei dem hier betrachteten Patientenkollektiv (JAK-Inhibitor naive, zu Studienbeginn mehrheitlich symptomatische Patientinnen und Patienten) kann eine Behandlung mit der Studienmedikation prinzipiell eine Verbesserung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewirken. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden daher jeweils die Auswertungen zur Verbesserung zu Woche 24 betrachtet.

### *Symptomatik (MPN-SAF) sowie Fatigue (BFI)*

Beim MPN-SAF handelt es sich um einen validierten Fragebogen zur Erhebung der Symptomatik bei Patientinnen und Patienten mit Myelofibrose [15]. Der Fragebogen setzt sich zusammen aus 17 Items zu Myelofibrose-assoziierten Symptomen, hinzu kommt 1 weitere Frage zur globalen gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Im Rahmen des MPN-SAF wird des Weiteren die Fatigue mittels der 9 Items des BFI erhoben. Die Items werden jeweils auf einer Skala von 0 (keine Symptomatik bzw. Fatigue) bis 10 (schlimmstmögliche Symptomatik bzw. Fatigue) beantwortet. Die Erhebung war in der Studie zu Studienbeginn sowie während der 24-wöchigen randomisierten kontrollierten Behandlungsphase regelmäßig im Abstand von 4 Wochen geplant. Der pU legt in seinem Dossier sowohl post hoc Responderanalysen zur Verbesserung des Gesamtscores im MPN-SAF zu Woche 24 gegenüber Studienbeginn unter Verwendung des 15 %-Responsekriteriums vor, als auch entsprechende Auswertungen zu den einzelnen Items. Der Gesamtscore wird dabei als Durchschnittswert aller 27 Items gebildet. Die Bildung eines Gesamtscores über alle 27 Items des MPN-SAF und BFI ist in der Studie zur Validierung des Fragebogens jedoch nicht beschrieben [15]. Des Weiteren stellt der pU post hoc Responderanalysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des BFI-Gesamtscores sowie der beiden Subdomänen Fatigue-Score und Interferenz-Score um jeweils  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite zu Woche 24 gegenüber Studienbeginn separat dar. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Items zu Myelofibrose-assoziierten Symptomen und zur globalen gesundheitsbezogenen Lebensqualität einzeln dargestellt und herangezogen. Für den BFI werden die Auswertungen zur Verbesserung des Gesamtscores zu Woche 24 herangezogen.

Die Symptomatik wurde in der Studie SIMPLIFY-1 zusätzlich mittels einer modifizierten Version des MPN-SAF Total Symptom Scores (TSS) erhoben. Die Patientinnen und Patienten sollten den Fragebogen täglich mittels eines elektronischen Tagebuchs beantworten. Der MPN-SAF TSS wurde ursprünglich von Emanuel et al. auf Basis des MPN-SAF und des BFI entwickelt und erfasst die 10 klinisch relevantesten Symptome [16]. Die vom pU vorgelegte Version des modifizierten MPN-SAF TSS weicht von der validierten Version des Fragebogens ab. So umfasst die vorgelegte Version nur 7 Items gegenüber 10 Items in der Originalversion. Die Items „Konzentrationsprobleme“, „ungewollter Gewichtsverlust in den letzten 6 Monaten“, „Inaktivität“ und „Fieber“ fehlen. Das Item „Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite“ wurde hinzugefügt. Aus den vom pU im Dossier vorgelegten Unterlagen geht nicht hervor, auf welcher Basis die Items des modifizierten MPN-SAF TSS ausgewählt wurden. Insbesondere liegen keine Angaben dazu vor, ob Patientinnen und Patienten in den Entwicklungsprozess des modifizierten MPN-SAF TSS eingebunden waren. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zum modifizierten MPN-SAF TSS sind daher nicht für die Nutzenbewertungen geeignet.



### *Symptomatik (PGIC)*

Der PGIC besteht aus einer einzigen Frage mittels derer die Patientinnen und Patienten die Veränderung der Symptomatik im Vergleich zum Beginn der Behandlung der Myelofibrose bewerten konnten. Die Patientinnen und Patienten sollten die Veränderung der Erkrankungsschwere auf einer siebenstufigen Skala (von 1 bis 7: „sehr stark verbessert“, „stark verbessert“, „leicht verbessert“, „keine Änderung“, „leicht verschlechtert“, „stark verschlechtert“, „sehr stark verschlechtert“) gegenüber Studienbeginn bewerten. Der pU legt in seinem Dossier präspezifizierte Responderanalysen zu jeglicher Verbesserung (Skalenwerte 1 [„sehr stark verbessert“) bis 3 [„leicht verbessert“) sowie zu jeglicher Verschlechterung (Skalenwerte 4 [„leicht verschlechtert“) bis 7 [„sehr stark verschlechtert“) vor. Die Erfassung der Symptomatik mittels PGIC wird als patientenrelevant angesehen und die Auswertung zu jeglicher Verbesserung zu Woche 24 für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

### **Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen**

Der pU gibt in Modul 4 A an, dass die erkrankungsbezogenen Ereignisse „Progression der Myelofibrose“ sowie „Tod aufgrund der Progression der Myelofibrose“ nicht in den Auswertungen zu den SUEs berücksichtigt wurden, sofern kein kausaler Zusammenhang zwischen der Studienmedikation und dem Ereignis bestand. Für die Auswertungen zu schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs macht der pU keine Aussage zum Umgang mit erkrankungsbezogenen Ereignissen. In die Auswertungen der UEs gehen Ereignisse wie das PT „Splénomégalie“ ein, die der Grunderkrankung zugeordnet werden können. Da jedoch in den Gesamtraten SUEs, schwere UEs und Abbrüche wegen UEs insgesamt nur wenige Ereignisse eingehen, die eindeutig der Grunderkrankung zuzuordnen sind, bleibt dies für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

### *Periphere Neuropathie*

Periphere Neuropathien stellen im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante UEs dar. Der Endpunkt periphere Neuropathie wurde in der Studie SIMPLIFY-1 als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (UESI) präspezifiziert und anhand der standardisierten Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA)-Abfrage (SMQ) „periphere Neuropathie“ erfasst. In der relevanten Teilpopulation sind in der SMQ „periphere Neuropathie“ überwiegend Ereignisse im PT „periphere sensorische Neuropathie“ aufgetreten, darunter mehrheitlich Ereignisse mit CTCAE-Grad 1, die laut der vom pU verwendeten CTCAE Version 4.03 nicht unmittelbar patientenrelevant sind. Die Auswertungen zum Endpunkt periphere Neuropathie sind somit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.

### **I 3.2.2 Verzerrungspotenzial**

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Mometotinib vs. Ruxolitinib

| Studie   | Studienebene | Endpunkte       |                                     |   |                             |                |                                |  |                |                          |                   |                       |                                      |
|--|--------------|-----------------|-------------------------------------|---|-----------------------------|----------------|--------------------------------|--|----------------|--------------------------|-------------------|-----------------------|--------------------------------------|
|  |              | Gesamtüberleben | Transfusionsvermeidung <sup>a</sup> | Leukämische Transformation <sup>b</sup> | Symptomatik (MPN-SAF, PGIC) | Fatigue (BFI)  | Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2) | SUEs           | Schwere UEs <sup>c</sup> | Abbruch wegen UEs | Periphere Neuropathie | Weitere spezifische UEs <sup>d</sup> |
| SIMPLIFY-1   | N            | H <sup>e</sup>  | H <sup>f</sup>                      | H <sup>e</sup>                          | H <sup>g</sup>              | H <sup>g</sup> | H <sup>g</sup>                 | H <sup>g</sup>                               | H <sup>h</sup> | H <sup>h</sup>           | N                 | L <sup>i</sup>        | H <sup>h</sup>                       |
| <p>a. definiert als Anteil Patientinnen und Patienten ohne Erythrozytentransfusion während der 24-wöchigen randomisierten kontrollierten Behandlungsphase</p> <p>b. operationalisiert über eine prädefinierte PT-Sammlung des pU</p> <p>c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>.</p> <p>d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Übelkeit (PT, UEs) und Anämie (PT, schwere UEs).</p> <p>e. potenziell informative Zensierungen, hoher Anteil (&gt; 10 %) sehr früher Zensierungen im Interventionsarm</p> <p>f. hoher Anteil an Patientinnen und Patienten, die nicht über 24 Wochen beobachtet wurden und in den Auswertungen als Non-Responder imputiert wurden (mindestens 13 % vs. 7 % im Interventions- bzw. Vergleichsarm)</p> <p>g. hoher Anteil mittels Non-Responder-Imputation ersetzter Werte (<math>\geq 15</math> %)</p> <p>h. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen</p> <p>i. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1</p> <p>BFI: Brief Fatigue Inventory; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MPN-SAF: Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; N: niedrig; PGIC: Patient Global Impression of Change; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p> |              |                 |                                     |   |                             |                |                                |  |                |                          |                   |                       |                                      |

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu allen Endpunkten außer dem Endpunkt Abbruch wegen UEs als hoch 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).

### **Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit**

Gemäß den Hinweisen des G-BA wird bei den Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine sachgerechte supportive Behandlung der moderaten bzw. schweren Anämie vorausgesetzt. Wie bereits in Abschnitt I 3.1.2 beschrieben, war eine supportive Behandlung der Anämie mit ESA in der Studie SIMPLIFY-1 jedoch 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.

### **I 3.2.3 Ergebnisse**

Tabelle 12 und Tabelle 13 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Mometotinib mit Ruxolitinib bei 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, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den Endpunkten Gesamtüberleben und leukämische Transformation sind in I Anhang C dargestellt. Die Tabellen zu häufigen UEs, häufigen schweren UEs, häufigen SUEs und Abbrüchen wegen UEs sind in I Anhang D dargestellt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Momelotinib vs. Ruxolitinib (mehrseitige Tabelle)

| Studie<br>Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Zeitpunkt             | Momelotinib |  | Ruxolitinib |  | Momelotinib vs. Ruxolitinib                        |
|--|-------------|--|-------------|--|--|
|  | N           | Patientinnen<br>und Patienten<br>mit Ereignis<br>n (%) | N           | Patientinnen<br>und Patienten<br>mit Ereignis<br>n (%) | RR [95 %-KI] <sup>a</sup> ;<br>p-Wert <sup>b</sup> |
| <b>SIMPLIFY-1</b>  |             |  |             |  |  |
| <b>Morbidität</b>  |             |  |             |  |  |
| Transfusions-<br>vermeidung <sup>c</sup>                         | 86          | 33 (38,4)  | 94          | 19 (20,2)  | 2,13 [1,33; 3,33]; 0,001                           |
| Symptomatik (MPN-SAF – Verbesserung <sup>d</sup> zu Woche 24)    |             |  |             |  |  |
| frühzeitiges<br>Völlegefühl                                      | 86          | 17 (19,8)  | 94          | 30 (31,9)  | 0,60 [0,36; 1,00]; 0,050                           |
| Bauchschmerzen   | 86          | 16 (18,6)  | 94          | 22 (23,4)  | 0,79 [0,45; 1,41] 0,531 <sup>e</sup>               |
| abdominale<br>Beschwerden  | 86          | 21 (24,4)  | 94          | 23 (24,5)  | 1,00 [0,60; 1,67]; > 0,999 <sup>e</sup>            |
| Inaktivität  | 86          | 13 (15,1)  | 94          | 23 (24,5)  | 0,63 [0,34; 1,16]; 0,14                            |
| Probleme mit<br>Kopfschmerzen                                    | 86          | 14 (16,3)  | 94          | 13 (13,8)  | 1,18 [0,59; 2,36]; 0,720 <sup>e</sup>              |
| Konzentrations-<br>probleme                                      | 86          | 14 (16,3)  | 94          | 22 (23,4)  | 0,70 [0,38; 1,27]; 0,254 <sup>e</sup>              |
| Schwindelgefühl  | 86          | 19 (22,1)  | 94          | 16 (17,0)  | 1,22 [0,68; 2,22]; 0,50                            |
| Taubheitsgefühl in<br>den Händen und<br>Füßen                    | 86          | 17 (19,8)  | 94          | 16 (17,0)  | 1,16 [0,63; 2,15]; 0,720 <sup>e</sup>              |
| Schlaflosigkeit  | 86          | 24 (27,9)  | 94          | 29 (30,9)  | 0,88 [0,56; 1,37]; 0,57                            |
| Depression oder<br>betrübte Stimmung                             | 86          | 13 (15,1)  | 94          | 18 (19,1)  | 0,80 [0,41; 1,51]; 0,533 <sup>e</sup>              |
| sexuelle Dysfunktion   | 86          | 12 (14,0)  | 94          | 11 (11,7)  | 1,19 [0,55; 2,56]; 0,67                            |
| Husten   | 86          | 10 (11,6)  | 94          | 19 (20,2)  | 0,60 [0,30; 1,18]; 0,14                            |
| Nachtschweiß   | 86          | 27 (31,4)  | 94          | 33 (35,1)  | 0,92 [0,61; 1,39]; 0,68                            |
| Juckreiz   | 86          | 15 (17,4)  | 94          | 17 (18,1)  | 0,96 [0,51; 1,81]; 0,966 <sup>e</sup>              |
| Knochenschmerzen<br>(keine<br>Gelenkschmerzen<br>oder Arthritis) | 86          | 21 (24,4)  | 94          | 18 (19,1)  | 1,18 [0,68; 2,04]; 0,56                            |
| Fieber (> 37,8 Grad<br>Celsius)                                  | 86          | 4 (4,7)  | 94          | 6 (6,4)  | 0,73 [0,21; 2,50]; 0,627 <sup>e</sup>              |
| ungewollter<br>Gewichtsverlust in<br>den letzten<br>6 Monaten    | 86          | 28 (32,6)  | 94          | 28 (29,8)  | 1,10 [0,71; 1,69]; 0,69                            |
| Gesamt-<br>Lebensqualität  | 86          | 15 (17,4)  | 94          | 24 (25,5)  | 0,67 [0,38; 1,19]; 0,17                            |

Tabelle 12: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Momelotinib vs. Ruxolitinib (mehrseitige Tabelle)

| Studie<br>Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Zeitpunkt                        | Momelotinib |  | Ruxolitinib |  | Momelotinib vs. Ruxolitinib                        |
|---|-------------|--|-------------|--|--|
|   | N           | Patientinnen<br>und Patienten<br>mit Ereignis<br>n (%) | N           | Patientinnen<br>und Patienten<br>mit Ereignis<br>n (%) | RR [95 %-KI] <sup>a</sup> ;<br>p-Wert <sup>b</sup> |
| Symptomatik (PGIC – jegliche Symptom-Verbesserung <sup>f</sup> zu Woche 24) | 86          | 55 (64,0)  | 94          | 70 (74,5)  | 0,84 [0,69; 1,03]; 0,088                           |
| Fatigue (BFI-Gesamtscore – Verbesserung <sup>g</sup> zu Woche 24)           | 86          | 21 (24,4)  | 94          | 26 (27,7)  | 0,88 [0,54; 1,45]; 0,718 <sup>e</sup>              |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Verbesserung <sup>h</sup> zu Woche 24)      | 86          | 20 (23,3)  | 94          | 21 (22,3)  | 1,04 [0,61; 1,78]; 0,905 <sup>e</sup>              |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>                                   |             |  |             |  |  |
| SF-36v2 – Verbesserung <sup>i</sup> zu Woche 24                             |             |  |             |  |  |
| körperlicher Summenscore (PCS)  | 86          | 13 (15,1)  | 94          | 9 (9,6)  | 1,49 [0,68; 3,33]; 0,32                            |
| psychischer Summenscore (MCS)   | 86          | 6 (7,0)  | 94          | 10 (10,6)  | 0,66 [0,25; 1,73]; 0,531 <sup>e</sup>              |
| körperliche Funktionsfähigkeit  | 86          | 22 (25,6)  | 94          | 24 (25,5)  | 0,98 [0,60; 1,61]                                  |
| körperliche Rollenfunktion  | 86          | 20 (23,3)  | 94          | 17 (18,1)  | 1,28 [0,72; 2,27]                                  |
| körperlicher Schmerz  | 86          | 18 (20,9)  | 94          | 22 (23,4)  | 0,84 [0,49; 1,45]                                  |
| allgemeine Gesundheitswahrnehmung   | 86          | 21 (24,4)  | 94          | 19 (20,2)  | 1,20 [0,70; 2,08]                                  |
| Vitalität   | 86          | 13 (15,1)  | 94          | 24 (25,5)  | 0,59 [0,32; 1,09]                                  |
| soziale Funktionsfähigkeit  | 86          | 12 (14,0)  | 94          | 17 (18,1)  | 0,77 [0,39; 1,52]                                  |
| emotionale Rollenfunktion   | 86          | 13 (15,1)  | 94          | 18 (19,1)  | 0,79 [0,41; 1,52]                                  |
| psychisches Wohlbefinden  | 86          | 16 (18,6)  | 94          | 16 (17,0)  | 1,10 [0,58; 2,04]                                  |

Tabelle 12: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Momelotinib vs. Ruxolitinib (mehrseitige Tabelle)

| Studie<br>Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Zeitpunkt   | Momelotinib |  | Ruxolitinib                         |  | Momelotinib vs. Ruxolitinib                        |
|--|-------------|--|-------------------------------------|--|--|
|  | N           | Patientinnen<br>und Patienten<br>mit Ereignis<br>n (%) | N                                   | Patientinnen<br>und Patienten<br>mit Ereignis<br>n (%) | RR [95 %-KI] <sup>a</sup> ;<br>p-Wert <sup>b</sup> |
| <b>Nebenwirkungen</b>  |             |  |                                     |  |  |
| UEs (ergänzend dargestellt)  | 86          | 81 (94,2)  | 94                                  | 91 (96,8)  | –  |
| SUEs   | 86          | 26 (30,2)  | 94                                  | 23 (24,5)  | 1,24 [0,77; 1,99]; 0,531 <sup>e</sup>              |
| schwere UEs <sup>j</sup>   | 86          | 42 (48,8)  | 94                                  | 52 (55,3)  | 0,88 [0,67; 1,17]; 0,531 <sup>e</sup>              |
| Abbruch wegen UEs  | 86          | 17 (19,8)  | 94                                  | 5 (5,3)  | 3,72 [1,43; 9,64]; 0,003 <sup>e</sup>              |
| Periphere Neuropathie  |             |  | keine geeigneten Daten <sup>k</sup> |  |  |
| Übelkeit (PT, UEs)   | 86          | 19 (22,1)  | 94                                  | 3 (3,2)  | 6,92 [2,12; 22,57]; <0,001 <sup>e</sup>            |
| Anämie (PT, schwere UEs)   | 86          | 10 (11,6)  | 94                                  | 26 (27,7)  | 0,42 [0,22; 0,82]; 0,007 <sup>e</sup>              |
| <p>a. Der pU stellt in Modul 4 A für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität die inverse Effektschätzung dar (Werte &lt; 1 bedeuten einen Vorteil für die Intervention). Die Effektschätzer wurden für die vorliegende Tabelle durch Bildung des Kehrwertes umgerechnet (Werte &gt; 1 bedeuten einen Vorteil für die Intervention).</p> <p>b. RR, KI und p-Wert: Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein) und Baseline-Thrombozytenzahl (&lt; 100, 100–200, &gt; 200 × 10<sup>9</sup>/l).</p> <p>c. definiert als Anteil Patientinnen und Patienten ohne Erythrozytentransfusion während der 24-wöchigen randomisierten kontrollierten Behandlungsphase</p> <p>d. Eine Abnahme in den jeweiligen Einzelitems um ≥ 15 % im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 10).</p> <p>e. nicht adjustiertes RR und KI. p-Wert: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [17])</p> <p>f. definiert als „ganz erheblich verbessert“, „deutlich verbessert“ oder „geringfügig verbessert“</p> <p>g. Eine Abnahme des BFI-Gesamtscores um ≥ 15 % im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 10).</p> <p>h. Eine Zunahme des Scores um ≥ 15 % im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>i. Eine Zunahme des PCS um ≥ 9,4 Punkte bzw. des MCS um ≥ 9,6 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 7,3 bis 70,1 für PCS und 5,8 bis 69,9 für MCS; ermittelt anhand der Normstichprobe von 2009 [18]).</p> <p>j. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>k. zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1</p> <p>BFI: Brief Fatigue Inventory; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Hb: Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; MPN-SAF: Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PGIC: Patient Global Impression of Change; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TD: Transfusionsabhängigkeit; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p> |             |  |                                     |  |  |

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Momelotinib vs. Ruxolitinib

| Studie<br>Endpunktkategorie<br>Endpunkt   | Momelotinib |   | Ruxolitinib |   | Momelotinib vs.<br>Ruxolitinib                  |
|---|-------------|---|-------------|---|---|
|   | N           | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis in<br>Monaten<br>[95 %-KI]<br><br>Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) | N           | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis in<br>Monaten<br>[95 %-KI]<br><br>Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) | HR [95 %-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert <sup>b</sup> |
| <b>SIMPLIFY-1</b>   |             |   |             |   |   |
| <b>Mortalität</b>   |             |   |             |   |   |
| Gesamtüberleben   | 86          | n. e. [5,68; n. b.]<br>5 (5,8)  | 94          | n. e.<br>1 (1,1)  | 6,04 [0,69; 53,18];<br>0,080                    |
| <b>Morbidität</b>   |             |   |             |   |   |
| leukämische<br>Transformation <sup>c</sup>  | 86          | n. e.<br>1 (1,2)  | 94          | n. e.<br>0 (0)  | — <sup>d</sup> ;<br>0,14                        |
| a. HR, KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach TD zu Baseline (ja, nein) und Baseline<br>Thrombozytenzahl (< 100, 100–200, > 200 × 10 <sup>9</sup> /l)<br>b. stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren TD zu Baseline (ja, nein) und Baseline-<br>Thrombozytenzahl (< 100, 100–200, > 200 × 10 <sup>9</sup> /l)<br>c. operationalisiert über eine prädefinierte PT-Sammlung des pU<br>d. keine Darstellung von HR und KI, da nicht informativ<br>Hb: Hämoglobin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit<br>(mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar;<br>n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte<br>kontrollierte Studie; TD: Transfusion Dependence (Transfusionsabhängigkeit) |             |   |             |   |   |

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt I 3.2.2).

## 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 Mometotinib. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Mometotinib. Für Patientinnen und Patienten  $< 65$  Jahre zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Abschnitt I 3.2.4).

### ***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 Mometotinib 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 Mometotinib 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 Mometotinib 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 Mometotinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Mometotinib im Vergleich zu Ruxolitinib.



### ***Periphere Neuropathie***

Für den Endpunkt periphere Neuropathie liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1). 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.

Es ist anzumerken, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Anämie sowohl Ausdruck der Grunderkrankung, als auch eine Nebenwirkung der Behandlung sein kann. Eine Unterscheidung, ob es sich bei den aufgetretenen Ereignissen um unerwünschte Ereignisse oder Symptome der Grunderkrankungen handelt, ist somit nicht eindeutig möglich. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zudem zu berücksichtigen, dass eine Anämie mit einem Hb-Wert  $< 8$  g/dl (entsprechend einer schweren Anämie gemäß CTCAE-Kriterien [19]) ein Leitsymptom der Erkrankung darstellt und bereits bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten zu Baseline bestand (33 % im Interventionsarm vs. 22 % im Behandlungsarm). Welche Bedeutung das isolierte Unterschreiten eines Hb-Werts  $< 8$  g/dl im Studienverlauf für die Patientinnen und Patienten hat, ist daher unklar.

### ***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.

## **I 3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter ( $< 65$  Jahre vs.  $\geq 65$  Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- IPSS-Score zu Baseline (Risikogruppen intermediär-1 und -2 vs. hohes Risiko)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

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

Tabelle 14 fasst die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von Momelotinib mit Ruxolitinib bei 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, zusammen.

Tabelle 14: Subgruppen (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Momelotinib vs. Ruxolitinib

| Studie<br>Endpunkt<br>Merkmal<br>Subgruppe   | Momelotinib |   | Ruxolitinib |   | Momelotinib vs. Ruxolitinib |                     |
|--|-------------|---|-------------|---|-----------------------------|---------------------|
|  | N           | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N           | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI] <sup>a</sup>   | p-Wert <sup>b</sup> |
| <b>SIMPLIFY-1</b>  |             |   |             |   |                             |                     |
| <b>Transfusionsvermeidung<sup>c</sup></b>  |             |   |             |   |                             |                     |
| Alter  |             |   |             |   |                             |                     |
| < 65 Jahre   | 24          | 10 (41,7)                                     | 36          | 12 (33,3)                                     | 1,25 [0,65; 2,42]           | 0,570               |
| ≥ 65 Jahre   | 62          | 23 (37,1)                                     | 58          | 7 (12,1)                                      | 3,07 [1,43; 6,62]           | 0,002               |
| Gesamt   |             |   |             |   | Interaktion:                | 0,034 <sup>d</sup>  |
| <p>a. Der pU stellt in Modul 4 A die inverse Effektschätzung dar (Werte &lt; 1 bedeuten einen Vorteil für die Intervention). Die Effektschätzer wurden für die vorliegende Tabelle durch Bildung des Kehrwertes umgerechnet (Werte &gt; 1 bedeuten einen Vorteil für die Intervention).</p> <p>b. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [17])</p> <p>c. definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten ohne Erythrozytentransfusion während der 24-wöchigen randomisierten kontrollierten Behandlungsphase</p> <p>d. Poisson-Regression mit Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein) und Baseline-Thrombozytenzahl (&lt; 100, 100–200, &gt; 200 × 10<sup>9</sup>/l), Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; TD: Transfusion Dependence (Transfusionsabhängigkeit)</p> |             |   |             |   |                             |                     |

## Morbidity

### Transfusionsvermeidung

Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung liegt 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 Mometinib im Vergleich zu Ruxolitinib, ein Zusatznutzen in dieser Patientengruppe ist damit nicht belegt.

### **I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [20].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

#### **I 3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Abschnitt I 3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

#### **Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte Transfusionsvermeidung und Abbruch wegen UEs**

Für die nachfolgenden Endpunkte geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

#### ***Transfusionsvermeidung und Abbruch wegen UEs***

Für die Endpunkte Transfusionsvermeidung und Abbruch wegen UEs liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor. Die Endpunkte Transfusionsvermeidung und Abbruch wegen UEs werden daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen bzw. der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Momelotinib vs. Ruxolitinib (mehrsseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Effektmodifikator<br>Subgruppe | Momelotinib vs. Ruxolitinib<br>Median der Zeit bis zum Ereignis<br>(Monate) bzw. Ereignisanteil (%)<br>Effektschätzung [95 %-KI];<br>p-Wert<br>Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup> | Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>   |
|---|--|---|
| <b>Mortalität</b>   |  |   |
| Gesamtüberleben   | n. e. vs. n. e.<br>HR: 6,04 [0,69; 53,18]<br>p = 0,080   | geringerer Nutzen / Zusatznutzen<br>nicht belegt  |
| <b>Morbidität</b>   |  |   |
| Transfusionsvermeidung<br>Alter<br>< 65 Jahre                   | 41,7 % vs. 33,3 %<br>RR: 1,25 [0,65; 2,42]<br>p = 0,570  | geringerer Nutzen / Zusatznutzen<br>nicht belegt  |
| ≥ 65 Jahre  | 37,1 % vs. 12,1 %<br>RR: 3,07 [1,43; 6,62]<br>RR: 0,33 [0,15; 0,70] <sup>c</sup><br>p = 0,002<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt  | Endpunktkategorie: nicht<br>schwerwiegende / nicht schwere<br>Symptome / Folgekomplikationen<br>KI <sub>o</sub> < 0,80<br>Zusatznutzen, Ausmaß: nicht<br>quantifizierbar <sup>d</sup> |
| leukämische Transformation                                      | n. e. vs. n. e.<br>HR: – <sup>e</sup><br>p = 0,14  | geringerer Nutzen / Zusatznutzen<br>nicht belegt  |
| <b>Symptomatik (MPN-SAF – Verbesserung zu Woche 24)</b>         |  |   |
| frühzeitiges Völlegefühl  | 19,8 % vs. 31,9 %<br>RR: 0,60 [0,36; 1,00]<br>p = 0,050  | geringerer Nutzen / Zusatznutzen<br>nicht belegt  |
| Bauchschmerzen  | 18,6 % vs. 23,4 %<br>RR: 0,79 [0,45; 1,41]<br>p = 0,531  | geringerer Nutzen / Zusatznutzen<br>nicht belegt  |
| abdominale Beschwerden  | 24,4 % vs. 24,5 %<br>RR: 1,00 [0,60; 1,67]<br>p = > 0,999  | geringerer Nutzen / Zusatznutzen<br>nicht belegt  |
| Inaktivität   | 15,1 % vs. 24,5 %<br>RR: 0,63 [0,34; 1,16]<br>p = 0,14   | geringerer Nutzen / Zusatznutzen<br>nicht belegt  |
| Probleme mit<br>Kopfschmerzen                                   | 16,3 % vs. 13,8 %<br>RR: 1,18 [0,59; 2,36]<br>p = 0,720  | geringerer Nutzen / Zusatznutzen<br>nicht belegt  |

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Momelotinib vs. Ruxolitinib  
 (mehrsseitige Tabelle)

| <b>Endpunktkategorie<br/>Endpunkt<br/>Effektmodifikator<br/>Subgruppe</b> | <b>Momelotinib vs. Ruxolitinib<br/>Median der Zeit bis zum Ereignis<br/>(Monate) bzw. Ereignisanteil (%)<br/>Effektschätzung [95 %-KI];<br/>p-Wert<br/>Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b> | <b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>        |
|---|---|--|
| Konzentrationsprobleme  | 16,3 % vs. 23,4 %<br>RR: 0,70 [0,38; 1,27]<br>p = 0,254   | geringerer Nutzen / Zusatznutzen<br>nicht belegt |
| Schwindelgefühl   | 22,1 % vs. 17,0 %<br>RR: 1,22 [0,68; 2,22]<br>p = 0,50  | geringerer Nutzen / Zusatznutzen<br>nicht belegt |
| Taubheitsgefühl in den<br>Händen und Füßen                                | 19,8 % vs. 17,0 %<br>RR: 1,16 [0,63; 2,15]<br>p = 0,720   | geringerer Nutzen / Zusatznutzen<br>nicht belegt |
| Schlaflosigkeit   | 27,9 % vs. 30,9 %<br>RR: 0,88 [0,56; 1,37]<br>p = 0,57  | geringerer Nutzen / Zusatznutzen<br>nicht belegt |
| Depression oder betrubte<br>Stimmung                                      | 15,1 % vs. 19,1 %<br>RR: 0,80 [0,41; 1,51]<br>p = 0,533   | geringerer Nutzen / Zusatznutzen<br>nicht belegt |
| sexuelle Dysfunktion  | 14,0 % vs. 11,7 %<br>RR: 1,19 [0,55; 2,56]<br>p = 0,67  | geringerer Nutzen / Zusatznutzen<br>nicht belegt |
| Husten  | 11,6 % vs. 20,2 %<br>RR: 0,60 [0,30; 1,18]<br>p = 0,14  | geringerer Nutzen / Zusatznutzen<br>nicht belegt |
| Nachtschweiß  | 31,4 % vs. 35,1 %<br>RR: 0,92 [0,61; 1,39]<br>p = 0,68  | geringerer Nutzen / Zusatznutzen<br>nicht belegt |
| Juckreiz  | 17,4 % vs. 18,1 %<br>RR: 0,96 [0,51; 1,81]<br>p = 0,966   | geringerer Nutzen / Zusatznutzen<br>nicht belegt |
| Knochenschmerzen (keine<br>Gelenkschmerzen oder<br>Arthritis)             | 24,4 % vs. 19,1 %<br>RR: 1,18 [0,68; 2,04]<br>p = 0,56  | geringerer Nutzen / Zusatznutzen<br>nicht belegt |
| Fieber (> 37,8 Grad Celsius)  | 4,7 % vs. 6,4 %<br>RR: 0,73 [0,21; 2,50]<br>p = 0,627   | geringerer Nutzen / Zusatznutzen<br>nicht belegt |
| ungewollter<br>Gewichtsverlust in den<br>letzten 6 Monaten                | 32,6 % vs. 29,8 %<br>RR: 1,10 [0,71; 1,69]<br>p = 0,69  | geringerer Nutzen / Zusatznutzen<br>nicht belegt |

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Momelotinib vs. Ruxolitinib  
 (mehreseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Effektmodifikator<br>Subgruppe | Momelotinib vs. Ruxolitinib<br>Median der Zeit bis zum Ereignis<br>(Monate) bzw. Ereignisanteil (%)<br>Effektschätzung [95 %-KI];<br>p-Wert<br>Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup> | Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>  |
|---|--|--|
| Gesamtlebensqualität  | 17,4 % vs. 25,5 %<br>RR: 0,67 [0,38; 1,19]<br>p = 0,17   | geringerer Nutzen / Zusatznutzen<br>nicht belegt   |
| Symptomatik (PGIC –<br>Verbesserung zu Woche 24)                | 64,0 % vs. 74,5 %<br>RR: 0,84 [0,69; 1,03]<br>p = 0,088  | geringerer Nutzen / Zusatznutzen<br>nicht belegt   |
| Fatigue (BFI – Verbesserung<br>zu Woche 24)                     | 24,4 % vs. 27,7 %<br>RR: 0,88 [0,54; 1,45]<br>p = 0,718  | geringerer Nutzen / Zusatznutzen<br>nicht belegt   |
| Gesundheitszustand (EQ-5D<br>VAS – Verbesserung zu<br>Woche 24) | 23,3 % vs. 22,3 %<br>RR: 1,04 [0,61; 1,78]<br>p = 0,905  | geringerer Nutzen / Zusatznutzen<br>nicht belegt   |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>                       |  |  |
| SF-36v2 (Verbesserung zu Woche 24)                              |  |  |
| körperlicher Summenscore<br>(PCS)                               | 15,1 % vs. 9,6 %<br>RR: 1,49 [0,68; 3,33]<br>p = 0,32  | geringerer Nutzen / Zusatznutzen<br>nicht belegt   |
| psychischer Summenscore<br>(MCS)                                | 7,0 % vs. 10,6 %<br>RR: 0,66 [0,25; 1,73]<br>p = 0,531   | geringerer Nutzen / Zusatznutzen<br>nicht belegt   |
| <b>Nebenwirkungen</b>   |  |  |
| SUEs  | 30,2 % vs. 24,5 %<br>RR: 1,24 [0,77; 1,99]<br>p = 0,531  | höherer / geringerer Schaden nicht<br>belegt   |
| schwere UEs   | 48,8 % vs. 55,3 %<br>RR: 0,88 [0,67; 1,17]<br>p = 0,531  | höherer / geringerer Schaden nicht<br>belegt   |
| Abbruch wegen UEs   | 19,8 % vs. 5,3 %<br>RR: 3,72 [1,43; 9,64]<br>RR: 0,27 [0,10; 0,70] <sup>c</sup><br>p = 0,003<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt   | Endpunktkategorie: nicht<br>schwerwiegende / nicht schwere<br>Nebenwirkungen<br>KI <sub>0</sub> < 0,80<br>höherer Schaden, Ausmaß:<br>beträchtlich |
| periphere Neuropathie   | keine geeigneten Daten <sup>d</sup>  | höherer / geringerer Schaden nicht<br>belegt   |

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Momelotinib vs. Ruxolitinib (mehrsseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Effektmodifikator<br>Subgruppe  | Momelotinib vs. Ruxolitinib<br>Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%)<br>Effektschätzung [95 %-KI];<br>p-Wert<br>Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup> | Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>   |
|--|---|---|
| Übelkeit (UEs)   | 22,1 % vs. 3,2 %<br>RR: 6,92 [2,12; 22,57]<br>RR: 0,14 [0,04; 0,47] <sup>c</sup><br>p = < 0,001<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt   | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen<br>KI <sub>o</sub> < 0,80<br>höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |
| Anämie (schwere UEs)   | 11,6 % vs. 27,7 %<br>RR: 0,42 [0,22; 0,82]<br>p = 0,007<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt   | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen<br>0,75 ≤ KI <sub>o</sub> < 0,90<br>geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich   |
| <p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)</p> <p>c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>d. zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1</p> <p>e. keine Darstellung von HR und KI, da nicht informativ</p> <p>BFI: Brief Fatigue Inventory; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MPN-SAF: Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; n. e.: nicht erreicht; PGIC: Patient Global Impression of Change; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p> |   |   |

### I 3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Momelotinib im Vergleich zu Ruxolitinib

| Positive Effekte   | Negative Effekte   |
|--|--|
| nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen<br><ul style="list-style-type: none"> <li>Transfusionsvermeidung               <ul style="list-style-type: none"> <li>Alter (<math>\geq 65</math> Jahre): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar</li> </ul> </li> </ul> | –  |
| schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen<br><ul style="list-style-type: none"> <li>Anämie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul>  | –  |
| –  | nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen<br><ul style="list-style-type: none"> <li>Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> <li>Übelkeit (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul> |
| Für den Endpunkt periphere Neuropathie liegen keine geeigneten Daten vor.  |  |
| UE: unerwünschtes Ereignis   |  |

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  $\geq 65$  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  $\geq 65$  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.



Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

## **I 4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden**

### **I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Momelotinib (Stand zum 20.08.2025)
- bibliografische Recherche zu Momelotinib (letzte Suche am 20.08.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Momelotinib (letzte Suche am 20.08.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Momelotinib (letzte Suche am 28.08.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Momelotinib (letzte Suche am 11.11.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie identifiziert. Der pU identifiziert hingegen die RCT SIMPLIFY-2 [21] zum Vergleich von Momelotinib mit einer bestverfügbaren 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 [22,23] 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. Somit liegen keine geeigneten Daten zum Vergleich von Momelotinib mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie für Fragestellung 2 vor. Im Folgenden werden zunächst die Studien SIMPLIFY-2 und MOMENTUM beschrieben und anschließend die Gründe für die Nichteignung dieser Studien erläutert.

### **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 (u. a. Ruxolitinib, Chemotherapie, Anagrelid, Kortikosteroide, hämatopoetische Wachstumsfaktoren, immunmodulierende Substanzen, Androgene, Interferon  $\alpha$  oder keine Behandlung) 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 ( $\geq 5$  cm unterhalb des linken Rippenbogens), die eine aktuelle oder vorherige Behandlung mit Ruxolitinib über einen Zeitraum von mindestens 28 Tagen erhalten haben. Unter der Behandlung mit Ruxolitinib musste entweder der Bedarf für Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten bestanden haben oder die Ruxolitinib-Dosis musste zu Beginn oder während der Behandlung auf  $< 20$  mg 2-mal täglich reduziert werden und unter der Behandlung musste mindestens 1 der 3 schweren (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Ereignisse Thrombozytopenie, Anämie oder Blutung auftreten sein. Zusätzlich mussten die Patientinnen und Patienten ein Hochrisiko- oder Intermediär-2-Risikoprofil gemäß Dynamic International Prognostic Scoring System aufweisen. Patientinnen und Patienten mit Intermediär-1-Risikoprofil, die eine symptomatische Splenomegalie und / oder Hepatomegalie aufwiesen, konnten ebenfalls in die Studie eingeschlossen werden.

In die Studie wurden insgesamt 156 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 randomisiert einer Behandlung mit Mometotinib (N = 104) oder einer bestverfügbaren Therapie (N = 52) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Transfusionsabhängigkeit (ja vs. nein) und Total Symptom Score im modifizierten MPN-SAF zu Baseline ( $< 18$  vs.  $\geq 18$ ). 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 Mometotinib 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 Mometotinib 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 – definiert als  $\geq 10$  Punkte im Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF) Total Symptom Score – 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  $\geq 90$  Tagen erhalten haben. Wenn die Behandlung mit einem JAK-Inhibitor durch einen Transfusionsbedarf von  $\geq 4$  Erythrozytenkonzentrat-Einheiten innerhalb von 8 Wochen oder eine schwere (CTCAE-Grad 3-4) Thrombozytopenie, Anämie oder Blutung erschwert wurde, war eine vorherige Behandlung mit einem JAK-Inhibitor  $\geq 28$  Tage für den Studieneinschluss ausreichend. Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings unter Therapie mit einem JAK-Inhibitor waren, mussten die Behandlung über einen Zeitraum von mindestens 1 Woche ausschleichen. Ein behandlungsfreies Intervall begann mindestens 7 Tage vor dem 1. Tag der Baseline-Erhebung.

Für die Studie wurden insgesamt 195 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Mometotinib (N = 130) oder Danazol (N = 65) zufällig zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Total Symptom Score im MFSAF zu Baseline ( $< 22$  vs.  $\geq 22$ ), der tastbaren Milzlänge unterhalb des linken Rippenbogens ( $< 12$  cm vs.  $\geq 12$  cm) und der Transfusionslast zu Baseline (keine Erythrozytenkonzentrat-Einheiten vs. 1 bis 4 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten vs.  $\geq 5$  Erythrozytenkonzentrat-Einheiten innerhalb der 8 Wochen vor Randomisierung).

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 Mometotinib erhielten. Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm konnten nach Ende der 24-wöchigen randomisierten kontrollierten Behandlungsphase für weitere 24 Wochen Danazol erhalten, wenn diese von der Behandlung mit Danazol profitierten.

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-Polycythaemia-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 bestverfügbaren 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  $\alpha$  oder keine Behandlung infrage. Der pU legt in Modul 4 A Auswertungen zur Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit einem Hämoglobinwert  $< 10$  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.

Zusammenfassend sind die Studien SIMPLIFY-2 und MOMENTUM für die Bewertung des Zusatznutzens von Momelotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA 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, nicht geeignet.

#### **I 4.2 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.

#### **I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Da der pU 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, keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen für diese Patienten nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen beansprucht.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Momelotinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: Momelotinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Fragestellung  | Indikation  | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>   | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---|---|---|
| zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit moderater bis schwerer Anämie <sup>b</sup> , die an primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia-Vera-Myelofibrose oder Post-essenzieller-Thrombozythämie-Myelofibrose erkrankt sind <sup>c</sup> ,   |   |   |   |
| 1  | die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ruxolitinib<sup>d</sup></li> <li>oder</li> <li>▪ Fedratinib<sup>d</sup></li> </ul> | Zusatznutzen nicht belegt                       |
| 2  | die mit Ruxolitinib behandelt wurden                | ▪ Fedratinib <sup>d, e</sup>  | Zusatznutzen nicht belegt                       |
| <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 <math>\geq 50\ 000/\mu\text{l}</math> 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> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; JAK: Januskinase</p> |   |   |   |

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.



## I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Slowley A, Weinmann S, d'Estrube T et al. Myelofibrosis and anemia: A German claims data analysis to describe epidemiology and current treatment. Eur J Haematol 2024; 113(5): 704–715.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Myeloproliferative Neoplasms [online]. 2025 [Zugriff: 19.12.2025]. URL: <https://www.nccn.org/>.
4. McLornan DP, Psaila B, Ewing J et al. The management of myelofibrosis: A British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol 2024; 204(1): 136-150. <https://doi.org/10.1111/bjh.19186>.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Myelofibrose [online]. 2025 [Zugriff: 19.12.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelofibrose/@@guideline/html/index.html>.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2025-B-223; Momelotinib [unveröffentlicht]. 2025.
7. Sierra Oncology. A Phase 3, Randomized, Double-blind Active-controlled Study Evaluating Momelotinib versus Ruxolitinib in Subjects with Primary Myelofibrosis (PMF) or Post-polycythemia Vera or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis (Post-PV/ET MF); final clinical study report [unveröffentlicht]. 2021.
8. Sierra Oncology. Momelotinib Versus Ruxolitinib in Subjects With Myelofibrosis (Simplify 1) [online]. 2023 [Zugriff: 19.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01969838>.
9. Sierra Oncology. A Phase 3, Randomized, Double-blind Active-controlled Study Evaluating Momelotinib vs. Ruxolitinib in Subjects with Primary Myelofibrosis (PMF) or Post-Polycythemia Vera or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis (Post-PV/ET MF) [online]. [Zugriff: 19.12.2025]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-002707-33](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002707-33).
10. Mesa RA, Kiladjian JJ, Catalano JV et al. SIMPLIFY-1: A Phase III Randomized Trial of Momelotinib Versus Ruxolitinib in Janus Kinase Inhibitor-Naive Patients With Myelofibrosis. J Clin Oncol 2017; 35(34): 3844-3850. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.4418>.

11. Tefferi A, Thiele J, Orazi A et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007; 110(4): 1092-1097. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-04-083501>.
12. Barosi G, Mesa RA, Thiele J et al. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia* 2008; 22(2): 437-438. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404914>.
13. GlaxoSmithKline. Omjjara Filmtabletten [online]. 03.3025 [Zugriff: 19.12.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/024283/omjjara-filmtabletten>.
14. Novartis. Jakavi Tabletten [online]. 06.2025 [Zugriff: 19.12.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/014060/jakavi-r-tabletten>.
15. Scherber R, Dueck AC, Johansson P et al. The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF): international prospective validation and reliability trial in 402 patients. *Blood* 2011; 118(2): 401-408. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-328955>.
16. Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *J Clin Oncol* 2012; 30(33): 4098-4103. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.3863>.
17. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
18. Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd edition). Lincoln: Quality Metric Incorporated; 2011.
19. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE): Version 6.0 [online]. 2025 [Zugriff: 19.12.2025]. URL: <https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events/ctcae-v6.pdf>.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf).
21. Harrison CN, Vannucchi AM, Platzbecker U et al. Mometinib versus best available therapy in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (SIMPLIFY 2): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2018; 5(2): e73-e81. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30237-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30237-5).

22. Verstovsek S, Gerds AT, Vannucchi AM et al. Mometotinib versus danazol in symptomatic patients with anaemia and myelofibrosis (MOMENTUM): results from an international, double-blind, randomised, controlled, phase 3 study. Lancet 2023; 401(10373): 269-280. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02036-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02036-0).

23. Gerds AT, Verstovsek S, Vannucchi AM et al. Mometotinib versus danazol in symptomatic patients with anaemia and myelofibrosis previously treated with a JAK inhibitor (MOMENTUM): an updated analysis of an international, double-blind, randomised phase 3 study. Lancet Haematol 2023; 10(9): e735-e746. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(23\)00174-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00174-6).

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

| Suchstrategie                        |
|--------------------------------------|
| momelotinib OR CYT-387 [Other terms] |

#### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

| Suchstrategie                                  |
|--|
| momelotinib* OR CYT-387 OR CYT387 OR (CYT 387) |

#### 3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

| Suchstrategie   |
|---|
| momelotinib, CYT-387, CYT387 [Contain any of these terms] |

## I Anhang B Veränderung der Transfusionslast in der Studie SIMPLIFY-1

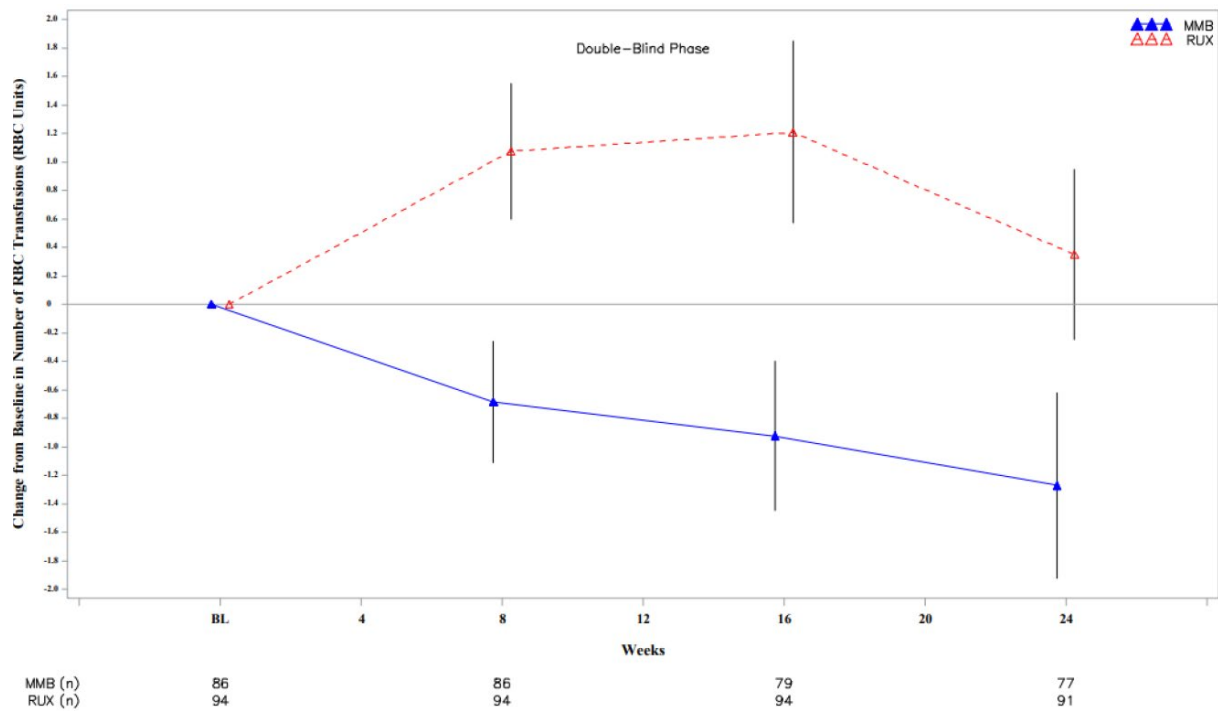


Abbildung 1: Veränderung der Transfusionslast im Vergleich zu Studienbeginn während der 24-wöchigen randomisierten kontrollierten Behandlungsphase der Studie SIMPLIFY-1

## I Anhang C Kaplan-Meier-Kurven

### I Anhang C.1 Gesamtüberleben

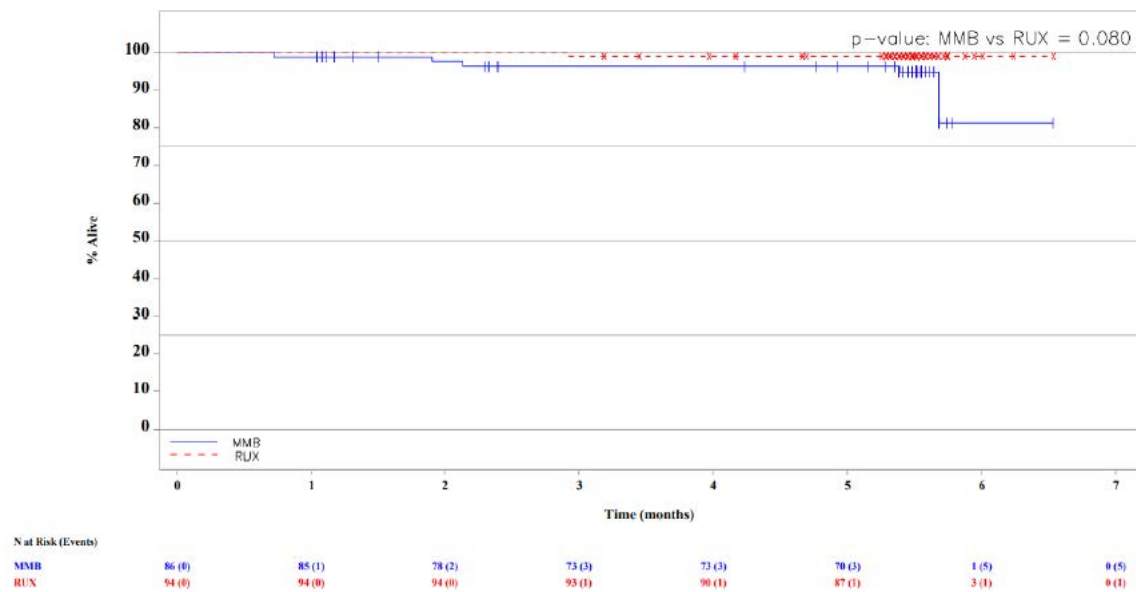


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben

### I Anhang C.2 Leukämische Transformation

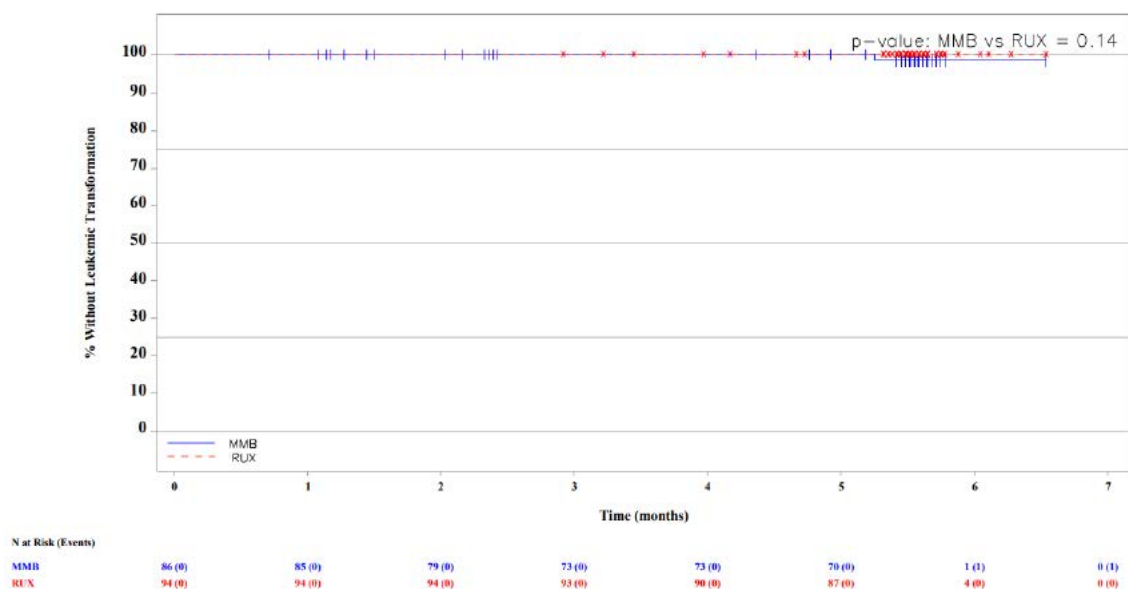


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt leukämische Transformation

## **I Anhang D    Ergebnisse zu Nebenwirkungen**

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Ereignisse für SOC's und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 18: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Momelotinib vs. Ruxolitinib (mehrseitige Tabelle)

| Studie<br><br>SOC <sup>b</sup><br>PT <sup>b</sup>                  | Patientinnen und Patienten mit Ereignis<br>n (%) |                                    |
|--|--|------------------------------------|
|  | Momelotinib<br>N <sup>c</sup> = 86               | Ruxolitinib<br>N <sup>c</sup> = 94 |
| <b>SIMPLIFY-1</b>  |  |                                    |
| <b>Gesamtrate UEs</b>  | 81 (94,2)  | 91 (96,8)                          |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                            | 46 (53,5)  | 37 (39,4)                          |
| Diarrhoe   | 19 (22,1)  | 19 (20,2)                          |
| Übelkeit   | 19 (22,1)  | 3 (3,2)                            |
| Abdominalschmerzen   | 11 (12,8)  | 11 (11,7)                          |
| Obstipation  | 11 (12,8)  | 6 (6,4)                            |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort       | 38 (44,2)  | 45 (47,9)                          |
| Fatigue  | 13 (15,1)  | 11 (11,7)                          |
| Fieber   | 10 (11,6)  | 10 (10,6)                          |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                            | 37 (43,0)  | 44 (46,8)                          |
| Erkrankungen des Nervensystems                                     | 36 (41,9)  | 30 (31,9)                          |
| Schwindelgefühl  | 15 (17,4)  | 10 (10,6)                          |
| Kopfschmerzen  | 10 (11,6)  | 15 (16,0)                          |
| Periphere sensorische Neuropathie                                  | 10 (11,6)  | 5 (5,3)                            |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystem                        | 35 (40,7)  | 58 (61,7)                          |
| Thrombozytopenie   | 19 (22,1)  | 32 (34,0)                          |
| Anämie   | 14 (16,3)  | 36 (38,3)                          |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums         | 32 (37,2)  | 27 (28,7)                          |
| Husten   | 12 (14,0)  | 9 (9,6)                            |
| Dyspnoe  | 11 (12,8)  | 8 (8,5)                            |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                              | 27 (31,4)  | 20 (21,3)                          |
| Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen            | 22 (25,6)  | 23 (24,5)                          |
| Schmerzen in den Extremitäten                                      | 9 (10,5)   | 5 (5,3)                            |
| Untersuchungen   | 21 (24,4)  | 19 (20,2)                          |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes                     | 20 (23,3)  | 15 (16,0)                          |
| Gefäßerkrankungen  | 18 (20,9)  | 10 (10,6)                          |
| Hypotonie  | 12 (14,0)  | 0 (0)                              |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                               | 13 (15,1)  | 9 (9,6)                            |
| Herzerkrankungen   | 12 (14,0)  | 8 (8,5)                            |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 12 (14,0)  | 15 (16,0)                          |
| Augenerkrankungen  | 10 (11,6)  | 7 (7,4)                            |



Tabelle 18: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Momelotinib vs. Ruxolitinib (mehrseitige Tabelle)

| Studie  | Patientinnen und Patienten mit Ereignis<br>n (%) |                                    |
|---|--|------------------------------------|
|   | Momelotinib<br>N <sup>c</sup> = 86               | Ruxolitinib<br>N <sup>c</sup> = 94 |
| SOC <sup>b</sup><br>PT <sup>b</sup>   |  |                                    |
| a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind<br>b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen<br>c. randomisierte Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben<br><br>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis |  |                                    |

Tabelle 19: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Momelotinib vs. Ruxolitinib

| Studie  | Patientinnen und Patienten mit Ereignis<br>n (%) |                                    |
|---|--|------------------------------------|
|   | Momelotinib<br>N <sup>c</sup> = 86               | Ruxolitinib<br>N <sup>c</sup> = 94 |
| SOC <sup>b</sup><br>PT <sup>b</sup>   |  |                                    |
| a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind<br>b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen<br>c. randomisierte Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben<br><br>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |  |                                    |
| <b>SIMPLIFY-1</b>   |  |                                    |
| <b>Gesamtrate SUEs</b>  | 26 (30,2)  | 23 (24,5)                          |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen   | 8 (9,3)  | 6 (6,4)                            |
| Herzerkrankungen  | 6 (7,0)  | 4 (4,3)                            |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystem   | 3 (3,5)  | 6 (6,4)                            |
| Anämie  | 3 (3,5)  | 5 (5,3)                            |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort  | 3 (3,5)  | 5 (5,3)                            |

Tabelle 20: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Momelotinib vs. Ruxolitinib

| Studie<br><br>SOC <sup>b</sup><br>PT <sup>b</sup>   | Patientinnen und Patienten mit Ereignis<br>n (%) |                                    |
|---|--|------------------------------------|
|   | Momelotinib<br>N <sup>c</sup> = 86               | Ruxolitinib<br>N <sup>c</sup> = 94 |
| <b>SIMPLIFY-1</b>   |  |                                    |
| <b>Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b>  | 42 (48,8)  | 52 (55,3)                          |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystem   | 19 (22,1)  | 33 (35,1)                          |
| Anämie  | 10 (11,6)  | 26 (27,7)                          |
| Thrombozytopenie  | 9 (10,5)   | 6 (6,4)                            |
| Neutropenie   | 3 (3,5)  | 7 (7,4)                            |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen   | 11 (12,8)  | 6 (6,4)                            |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen   | 8 (9,3)  | 4 (4,3)                            |
| Herzerkrankungen  | 6 (7,0)  | 4 (4,3)                            |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts   | 6 (7,0)  | 4 (4,3)                            |
| Untersuchungen  | 5 (5,8)  | 3 (3,2)                            |
| Gefäßerkrankungen   | 3 (3,5)  | 5 (5,3)                            |
| a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5$ % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind<br>b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen<br>c. randomisierte Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben<br><br>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis;<br>N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis |  |                                    |

Tabelle 21: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Momelotinib vs. Ruxolitinib (mehrsseitige Tabelle)

| Studie<br><br>SOC <sup>a</sup><br>PT <sup>a</sup>                                       | Patientinnen und Patienten mit Ereignis<br>n (%) |                                    |
|---|--|------------------------------------|
|   | Momelotinib<br>N <sup>b</sup> = 86               | Ruxolitinib<br>N <sup>b</sup> = 94 |
| <b>SIMPLIFY-1</b>   |  |                                    |
| <b>Gesamtrate Abbrüche wegen UEs</b>  | 17 (19,8)  | 5 (5,3)                            |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystem   | 3 (3,5)  | 3 (3,2)                            |
| Thrombozytopenie  | 2 (2,3)  | 3 (3,2)                            |
| Splenomegalie   | 1 (1,2)  | 0 (0)                              |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts   | 3 (3,5)  | 1 (1,1)                            |
| Abdominalschmerzen  | 1 (1,2)  | 0 (0)                              |
| Diarrhoe  | 1 (1,2)  | 0 (0)                              |
| Übelkeit  | 1 (1,2)  | 0 (0)                              |
| Erbrechen   | 1 (1,2)  | 0 (0)                              |
| Subileus  | 0 (0)  | 1 (1,1)                            |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort                            | 3 (3,5)  | 0 (0)                              |
| Unwohlsein  | 2 (2,3)  | 0 (0)                              |
| Plötzlicher Tod   | 1 (1,2)  | 0 (0)                              |
| Gefäßerkrankungen   | 3 (3,5)  | 0 (0)                              |
| Hypotonie   | 2 (2,3)  | 0 (0)                              |
| Flush   | 1 (1,2)  | 0 (0)                              |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen   | 2 (2,3)  | 1 (1,1)                            |
| Escherichia-Sepsis  | 1 (1,2)  | 0 (0)                              |
| Pneumonie durch Bakterien   | 1 (1,2)  | 0 (0)                              |
| Pneumonie   | 0 (0)  | 1 (1,1)                            |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 2 (2,3)  | 1 (1,1)                            |
| Klarzellkarzinom der Eierstöcke   | 1 (1,2)  | 0 (0)                              |
| Marginalzonen-Lymphom der Milz  | 1 (1,2)  | 0 (0)                              |
| Gebärmutterkrebs  | 1 (1,2)  | 0 (0)                              |
| Mantelzell-Lymphom Rezidiv  | 0 (0)  | 1 (1,1)                            |
| Erkrankungen des Nervensystems  | 2 (2,3)  | 0 (0)                              |
| Schwindelgefühl   | 2 (2,3)  | 0 (0)                              |
| Parästhesie   | 1 (1,2)  | 0 (0)                              |
| Herzerkrankungen  | 1 (1,2)  | 0 (0)                              |
| Herzinsuffizienz  | 1 (1,2)  | 0 (0)                              |
| Untersuchungen  | 1 (1,2)  | 0 (0)                              |
| Elektrokardiogramm QT verlängert  | 1 (1,2)  | 0 (0)                              |

Tabelle 21: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Mometotinib vs. Ruxolitinib  
(mehrseitige Tabelle)

| Studie<br><br>SOC <sup>a</sup><br>PT <sup>a</sup>  | Patientinnen und Patienten mit Ereignis<br>n (%) |                                    |
|--|--|------------------------------------|
|  | Mometotinib<br>N <sup>b</sup> = 86               | Ruxolitinib<br>N <sup>b</sup> = 94 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums<br>und Mediastinums  | 1 (1,2)  | 0 (0)                              |
| Hypoxie  | 1 (1,2)  | 0 (0)                              |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege   | 0 (0)  | 1 (1,1)                            |
| Akute Nierenschädigung   | 0 (0)  | 1 (1,1)                            |
| Hämaturie  | 0 (0)  | 1 (1,1)                            |
| <p>a. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen<br/> b. randomisierte Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten<br/> haben</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl<br/> Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;<br/> PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes<br/> Ereignis</p> |  |                                    |

## **I Anhang E     Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

|   | Seite        |
|---|--------------|
| <b>II Tabellenverzeichnis .....</b>   | <b>II.3</b>  |
| <b>II Abbildungsverzeichnis .....</b>   | <b>II.4</b>  |
| <b>II Abkürzungsverzeichnis .....</b>   | <b>II.5</b>  |
| <b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....</b>    | <b>II.6</b>  |
| <b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>  | <b>II.6</b>  |
| <b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>   | <b>II.6</b>  |
| <b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>   | <b>II.7</b>  |
| II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....  | II.7         |
| II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....   | II.8         |
| II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....  | II.9         |
| II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....   | II.10        |
| II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....  | II.10        |
| <b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.11</b>   |              |
| <b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>  | <b>II.12</b> |
| <b>II 2.2 Verbrauch.....</b>  | <b>II.12</b> |
| <b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>   | <b>II.12</b> |
| <b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>  | <b>II.12</b> |
| <b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>   | <b>II.13</b> |
| <b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>   | <b>II.14</b> |
| <b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>  | <b>II.16</b> |
| <b>II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6) .....</b> | <b>II.17</b> |
| <b>II 4 Literatur .....</b>   | <b>II.18</b> |

## II Tabellenverzeichnis

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....   | II.10        |
| Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige<br>Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr ..... | II.14        |



## II Abbildungsverzeichnis

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in<br>der GKV-Zielpopulation ..... | II.7         |

## II Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung  | Bedeutung                                     |
|------------|---|
| AOK        | Allgemeine Ortskrankenkasse                   |
| ET         | essenzielle Thrombozythämie                   |
| G-BA       | Gemeinsamer Bundesausschuss                   |
| GKV        | gesetzliche Krankenversicherung               |
| JAK        | Januskinase                                   |
| PMF        | primäre Myelofibrose                          |
| Post-ET-MF | Post-essenzielle-Thrombozythämie-Myelofibrose |
| Post-PV-MF | Post-Polycythaemia-Vera-Myelofibrose          |
| pU         | pharmazeutischer Unternehmer                  |
| PV         | Polycythaemia Vera                            |

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Myelofibrose stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Mometinib [1]. Demnach ist Mometinib zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit moderater bis schwerer Anämie indiziert, die an primärer Myelofibrose (PMF), Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose (Post-PV-MF) oder Post-essenzieller-Thrombozythämie-Myelofibrose (Post-ET-MF) erkrankt sind, und die nicht mit einem Januskinase(JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 2 Fragestellungen:

- erwachsene Patientinnen und Patienten, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind (Fragestellung 1)
- erwachsene Patientinnen und Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden (Fragestellung 2)

Gemäß den Angaben des G-BA wird davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist. Des Weiteren sind Ruxolitinib und Fedratinib nicht primär bei Vorliegen einer Thrombozytopenie angezeigt. Diesbezüglich sollten Ruxolitinib und Fedratinib laut Fachinformationen und den Therapieempfehlungen in Leitlinien erst ab einer Thrombozytenzahl von  $\geq 50\,000/\mu\text{l}$  angewendet werden.

Unter dem Begriff Myelofibrose werden in der vorliegenden Dossierbewertung, sofern nicht abweichend beschrieben, die PMF, Post-PV-MF und die Post-ET-MF zusammengefasst.

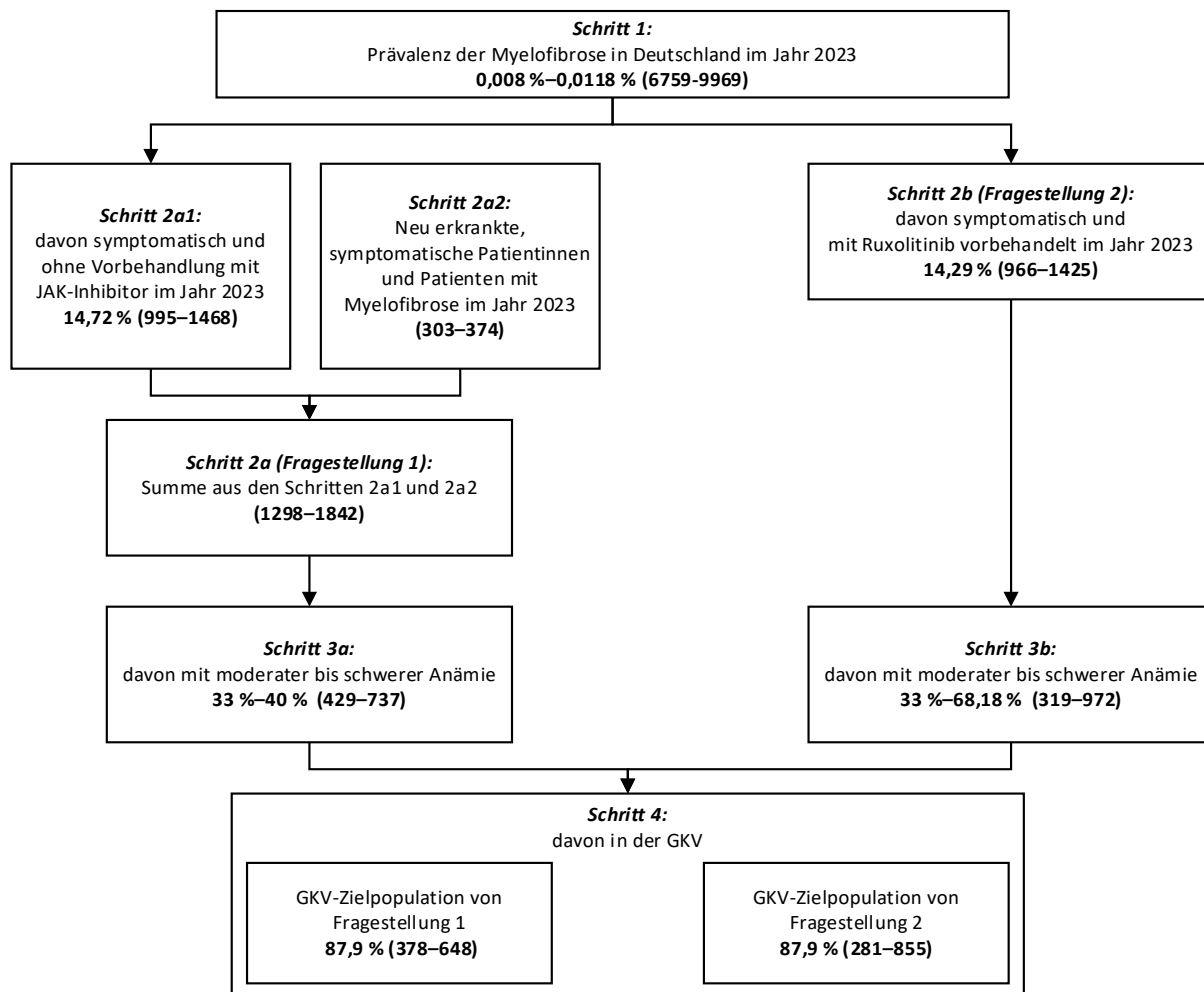
### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU ist der therapeutische Bedarf darin begründet, dass für Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet seit der Zulassung von Mometinib eine wirksame Therapieoption zur Verfügung steht, die erstmals alle 3 Hauptmerkmale (Myelofibrose-assoziierte Anämie, Splenomegalie und konstitutionelle Symptome) anspricht.

## II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

### II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind. Der pU orientiert sich bei seinem Vorgehen weitestgehend am Dossier zu Momelotinib aus dem Jahr 2024 [2]. Abweichend dazu verwendet er aktuellere Angaben zu den Bevölkerungszahlen sowie zum GKV-Anteil.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern, ggf. Abweichungen rundungsbedingt

Unter dem Begriff Myelofibrose werden die PMF, Post-PV-MF und die Post-ET-MF zusammengefasst.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; JAK: Januskinase; PMF: primäre Myelofibrose; Post-ET-MF: Post-essenzielle-Thrombozythämie-Myelofibrose; Post-PV-MF: Post-Polycythaemia-Vera-Myelofibrose; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Die Berechnung der GKV-Zielpopulation des pU entspricht weitestgehend der Vorgehensweise aus dem Dossier zu Momelotinib aus dem Jahr 2024 [2]. Eine detailliertere Beschreibung des Vorgehens kann der zugehörigen Dossierbewertung entnommen werden [3].

Dabei setzt der pU identische Anteilswerte und Referenzen für die Schritte 1 bis 3b an [2]. Im vorliegenden Verfahren aktualisiert der pU zum einen die Bevölkerungszahlen mit dem aktuelleren Bezugsjahr 2023. Hierzu zieht er den Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamts von 84 475 500 Personen heran [4]. Die Angabe basiert auf den Ergebnissen der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Bevölkerungsstand: 31.12.2021), Variante G2L2W2 (moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) [4]. Zum anderen berücksichtigt er im vorliegenden Verfahren einen aktualisierten GKV-Anteil von 87,9 % [4,5].

Insgesamt ermittelt der pU so eine Anzahl von 659 bis 1503 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, davon

- 378 bis 648 symptomatische Patientinnen und Patienten mit Myelofibrose, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind (Fragestellung 1) und
- 281 bis 855 symptomatische Patientinnen und Patienten mit Myelofibrose, die mit Ruxolitinib behandelt wurden (Fragestellung 2).

### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Zur Berechnung der GKV-Zielpopulation legt der pU weitestgehend dasselbe Vorgehen aus dem Dossier zu Momelotinib aus dem Jahr 2024 zugrunde [2], weshalb im Wesentlichen die maßgeblichen Gründe aus der damaligen Dossierbewertung weiterhin gelten [3]. Der pU aktualisiert lediglich die Bevölkerungsanzahl sowie den GKV-Anteil (siehe Abschnitt II 1.3.1). Hierbei ist darauf hinzuweisen, dass diese Aktualisierungen nur geringfügige Auswirkungen auf die Patientenzahlen haben.

Das damalige Vorgehen des pU war rechnerisch nachvollziehbar, allerdings war die methodische Nachvollziehbarkeit aufgrund der Darstellung der Routinedatenanalyse nicht vollständig gegeben [3]. Insgesamt war die vom pU angegebene Spanne zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der Untergrenze mit Unsicherheit behaftet und in der Obergrenze unterschätzt [3]. Die zusammengefassten maßgeblichen Gründe werden im Folgenden aufgeführt:

- eine fehlende Berücksichtigung potenzieller Diagnosecodes,
- eine fehlende Berücksichtigung eines Teils der symptomatischen Patientinnen und Patienten,

- die Anteilswerte für eine moderate bis schwere Anämie sind unsicher und können teilweise auch höher liegen.

### **Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren**

Für die hier zu betrachtende Patientenpopulation mit Myelofibrose stehen u. a. 3 frühere Verfahren zur Verfügung. Zum einen das Verfahren zu Momelotinib aus dem Jahr 2024 [3,6,7] und zum anderen die Verfahren zu Fedratinib aus dem Jahr 2021 [8-10] und dem Jahr 2025 [11-13] (Neubewertung nach Fristablauf der Patientenzahlen der Fragestellung 2). Hierbei ist anzumerken, dass das Anwendungsgebiet von Fedratinib keine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit moderater bis schwerer Anämie umfasst.

Im Beschluss zum vorherigen Verfahren zu Momelotinib (2024) [6,7] wurden (größtenteils) höhere Patientenzahlen (Fragestellung 1: 460 bis 1470; Fragestellung 2: 210 bis 1160 [6,7]) ausgewiesen als der pU im aktuellen Verfahren herleitet. Die im Beschluss ausgewiesenen Patientenzahlen beruhen dabei im Wesentlichen auf der Herleitung aus dem Verfahren zu Fedratinib (2021) [8-10], Anteile der Patientinnen und Patienten mit Anämie wurden ergänzend dem Verfahren von Momelotinib (2024) [3,6,7] entnommen. Trotz der in der Dossierbewertung von Fedratinib [10] adressierten Unsicherheiten, stellen die im Beschluss zu Momelotinib (2024) [6,7] ausgewiesenen überwiegend höheren Patientenzahlen eine geeignetere Schätzung dar.

Hierzu ist allerdings folgendes ergänzend anzumerken:

Dem Beschluss von Momelotinib (2024) [6,7] liegt eine Prävalenzrate von 8 pro 100 000 Einwohnerinnen und Einwohner aus dem Verfahren zu Fedratinib [8-10] zugrunde. Im vorliegenden Verfahren wurde vom pU eine höhere Prävalenz in der oberen Grenze (11,8 pro 100 000 Einwohnerinnen und Einwohner) basierend auf einer Routinedatenanalyse [14] zugrunde gelegt. Diese ist möglicherweise als unterschätzt anzusehen, da vor allem nicht alle potenziell relevanten Diagnosecodes berücksichtigt wurden. Insgesamt kann die Prävalenz in der oberen Grenze somit auch höher als 8 pro 100 000 Einwohnerinnen und Einwohner liegen.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Vorbehandlung mit Ruxolitinib aus der Herleitung aus dem Verfahren zu Fedratinib (2021) [8-10] bezieht sich auf den Datenstand des Jahres 2013 und ist aufgrund der fehlenden Aktualität dieser Schätzung ebenfalls mit Unsicherheit behaftet.

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

### II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU nimmt unter Verweis auf eine Publikation von Kraywinkel et al. (2019) [15] eine gleichbleibende Inzidenz- und Prävalenzrate der Myelofibrose an. Er geht davon aus, dass keine nennenswerte Veränderung der epidemiologischen Kennzahlen innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten ist.

Die Publikation [15] umfasst Angaben aus Krebsregistern aus den Jahren 2005 bis 2015 und es unklar, ob sich die Ergebnisse auf die Jahre nach 2015 übertragen lassen.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie   | Bezeichnung der Patientengruppe   | Anzahl der Patientinnen und Patienten | Kommentar  |
|---|---|---------------------------------------|--|
| Momelotinib   | erwachsene Patientinnen und Patienten mit Myelofibrose <sup>a</sup> , davon:      | 659–1503 <sup>b</sup>                 | Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im Wesentlichen auf das Dossier von Momelotinib aus dem Jahr 2024 [2], lediglich aktualisiert mit den Bevölkerungszahlen und dem GKV-Anteil. Auf dieser Basis ergibt sich weiterhin überwiegend dieselbe Bewertung wie im damaligen Verfahren [3]. Die untere Grenze ist als unsicher und die obere Grenze als unterschätzt zu bewerten. |
|   | diejenigen, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind (Fragestellung 1) | 378–648 <sup>c</sup>                  |  |
|   | diejenigen, die mit Ruxolitinib behandelt wurden (Fragestellung 2)                | 281–855 <sup>c</sup>                  |  |
| a. Die Kurzbezeichnung Myelofibrose steht für erwachsene Patientinnen und Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen und mit moderater bis schwerer Anämie, die an primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-essenzieller-Thrombozythämie-Myelofibrose erkrankt sind. |   |                                       |  |
| b. Summe aus den Angaben des pU in Modul 3A, eigene Berechnung  |   |                                       |  |
| c. Angabe des pU  |   |                                       |  |
| GKV: gesetzliche Krankenversicherung; JAK: Januskinase; pU: pharmazeutischer Unternehmer  |   |                                       |  |

## **II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Mometotinib benannt:

- erwachsene Patientinnen und Patienten, die nicht mit JAK-Inhibitoren vorbehandelt sind (Fragestellung 1):
  - Ruxolitinib oder
  - Fedratinib
- erwachsene Patientinnen und Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden (Fragestellung 2):
  - Fedratinib

Gemäß den Angaben des 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. Epoetin alfa, Kortikosteroide sowie eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie werden als relevante Optionen zur Behandlung der moderaten / schweren Anämie benannt.

In diesem Zusammenhang liefert der pU im Rahmen der anämiespezifischen Therapie (Kosten-)Angaben zu Epoetin alfa, Darbepoetin alfa, zur Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten, Deferoxamin und Deferasirox. Hierbei ist zu beachten, dass der G-BA die zusätzliche Behandlung der Anämie nicht als Teil des zugelassenen Anwendungsgebiets von Mometotinib [1] ansieht. Somit wird die anämiespezifische Therapie nicht als integraler Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sondern als supportive Maßnahme gesehen. Daher werden die Angaben des pU zur anämiespezifischen Therapie im Folgenden nicht dargestellt und bewertet.

Darüber hinaus veranschlagt der pU die zusätzlichen Kosten der anämiepezifischen Therapie ausschließlich bei den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Hierbei ist darauf hinzuweisen, dass diese Kosten als supportive Maßnahme ebenfalls beim zu bewertenden Arzneimittel anfallen können.



## **II 2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [1,16,17]. Demnach wird Momelotinib und Fedratinib 1-mal täglich und Ruxolitinib 2-mal täglich verabreicht [1,16,17].

Da in den Fachinformationen [1,16,17] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

## **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen weitestgehend den Fachinformationen [1,16,17].

Demnach wird Momelotinib täglich in einer Dosierung von 200 mg [1] und Fedratinib täglich in einer Dosierung von 400 mg [16] verabreicht.

Für Ruxolitinib beschreibt der pU, dass die Dosis von der Thrombozytenzahl abhängt und setzt unter Verweis auf die Beschlüsse von Ruxolitinib (2014/2015) [18] eine Tagesdosis von 2-mal 20 mg an. Dies ist anhand der Beschlüsse [18] nachvollziehbar und entspricht der höchstmöglichen empfohlenen Anfangsdosis gemäß Fachinformation [17]. Hierbei ist jedoch darauf hinzuweisen, dass gemäß der Fachinformation Ruxolitinib in Abhängigkeit der Thrombozytenzahl auch in einer Dosierung von 2-mal 5 mg bis zu 2-mal 25 mg täglich verabreicht werden kann [17]. Dies kann zu einem abweichenden Verbrauch führen, als vom pU veranschlagt.

## **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Momelotinib, Ruxolitinib und Fedratinib geben korrekt den Stand der Lauer-Tabelle vom 15.10.2025 wieder.

## **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Für Momelotinib und Ruxolitinib setzt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Für Fedratinib berücksichtigt der pU ausschließlich die Untersuchung der Thiaminspiegel, die laut Fachinformation [16] in regelmäßigen Abständen während der Behandlung erhoben werden sollten. Diese quantifiziert der pU mit 7 Untersuchungen pro Jahr. Laut Fachinformation von Fedratinib [16] kann die Häufigkeit der Untersuchung der Thiaminspiegel pro Jahr abweichen.

Es ist darauf hinzuweisen, dass für alle Wirkstoffe gemäß den Fachinformationen [1,16,17] (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (z. B. Laborparameter) anfallen, die der pU nicht veranschlagt.

## **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

Der pU ermittelt für Mometinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 53 358,13 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, die plausibel sind. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von Ruxolitinib beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, die – auf Basis der Annahme des pU zur Dosierung – plausibel sind. Es ist darauf hinzuweisen, dass in Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl abweichende Dosierungsschema (siehe Abschnitt II 2.2) möglich sind und somit abweichende Arzneimittelkosten entstehen können. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von Fedratinib beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie | Bezeichnung der Patientengruppe   | Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup> | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup> | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup> | Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup> | Kommentar  |
|--|---|--------------------------------------|---|--|---|--|
| <b>Zu bewertende Therapie</b>  |   |                                      |   |  |   |  |
| Momelotinib  | erwachsene Patientinnen und Patienten mit Myelofibrose <sup>b</sup> , die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden | 53 358,13                            | 0   | 0  | 53 358,13                               | Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.  |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>c</sup></b>                                |   |                                      |   |  |   |  |
| Ruxolitinib <sup>d</sup>   | erwachsene Patientinnen und Patienten mit Myelofibrose <sup>b</sup> , die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind (Fragestellung 1)                         | 48 617,87                            | 0   | 0  | 48 617,87                               | Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind – auf Basis der Annahme des pU zur Dosierung – plausibel. Bei einem abweichenden Dosierungsschema (siehe Abschnitt II 2.2) können die Arzneimittelkosten abweichen. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. |
| Fedratinib <sup>d</sup>  |   | 43 732,48                            | 143,64  | 0  | 43 876,12                               | Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen.   |
| Fedratinib <sup>d</sup>  | erwachsene Patientinnen und Patienten mit Myelofibrose <sup>b</sup> , die mit Ruxolitinib behandelt wurden (Fragestellung 2)  | 43 732,48                            | 143,64  | 0  | 43 876,12                               | Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen.   |

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie   | Bezeichnung der Patientengruppe | Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup> | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup> | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup> | Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup> | Kommentar |
|--|---------------------------------|--------------------------------------|---|--|---|-----------|
| <p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Die Kurzbezeichnung Myelofibrose steht für erwachsene Patientinnen und Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen und mit moderater bis schwerer Anämie, die an primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-essenzieller-Thrombozythämie-Myelofibrose erkrankt sind.</p> <p>c. Die anämiespezifische Therapie wird gemäß den Hinweisen des G-BA nicht als integraler Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen, sondern als supportive Maßnahme. Daher werden die Angaben des pU zur anämiespezifischen Therapie nicht dargestellt und bewertet.</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 <math>\geq 50\,000/\mu\text{l}</math> angewendet werden.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; JAK: Januskinase; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> |                                 |                                      |   |  |   |           |

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU beschreibt, dass Momelotinib für diejenigen Patientinnen und Patienten eine Behandlungsmöglichkeit darstellt, die aufgrund zu geringer Thrombozytenzahlen nicht oder nicht mehr für eine Behandlung mit Ruxolitinib oder Fedratinib infrage kommen. Er geht davon aus, dass die Versorgung mit Momelotinib größtenteils ambulant erfolgen wird. Des Weiteren beschreibt er u. a. die Kontraindikationen gemäß der Fachinformation [1]. Der pU gibt an, dass eine konkrete Bestimmung der zu erwartenden Versorgungsanteile nicht möglich ist. Eine Quantifizierung der Versorgungsanteile nimmt der pU somit nicht vor.

### **II 3    Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)**

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

## II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. GlaxoSmithKline. Fachinformation Omjjara Filmtabletten. 03.2025.
2. GlaxoSmithKline. Momelotinib (Omjjara); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 22.05.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1059/#dossier>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Momelotinib (Myelofibrose); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 21.05.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/G24-04>.
4. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021), Bevölkerungsvorausberechnungen Deutschland, BEV-VARIANTE-02 Geburten, LE und WS moderat (G2L2W2) [online]. 2025 [Zugriff: 04.12.2025]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online>.
5. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2024. Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13. Stand: 26.03.2025.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Momelotinib (Myelofibrose) [online]. 2024 [Zugriff: 23.12.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10738/2024-08-15\\_AM-RL-XII\\_Momelotinib\\_D-1040\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10738/2024-08-15_AM-RL-XII_Momelotinib_D-1040_TrG.pdf).
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Momelotinib (Myelofibrose) [online]. 2024 [Zugriff: 23.12.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6770/2024-08-15\\_AM-RL-XII\\_Momelotinib\\_D-1040\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6770/2024-08-15_AM-RL-XII_Momelotinib_D-1040_BAnz.pdf).
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Fedratinib (Myelofibrose) [online]. 2021 [Zugriff: 23.12.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5003/2021-09-02\\_AM-RL-XII\\_Fedratinib\\_D-650\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5003/2021-09-02_AM-RL-XII_Fedratinib_D-650_BAnz.pdf).

9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Fedratinib (Myelofibrose) [online]. 2021 [Zugriff: 23.12.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7820/2021-09-02\\_AM-RL-XII\\_Fedratinib\\_D-650\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7820/2021-09-02_AM-RL-XII_Fedratinib_D-650_TrG.pdf).
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fedratinib (Myelofibrose) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/g21-10\\_fedratinib\\_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g21-10_fedratinib_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf).
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fedratinib (Myelofibrose); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 02.06.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/G25-11>.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Fedratinib (Neubewertung nach Fristablauf: Myelofibrose) [online]. 2025 [Zugriff: 23.12.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11838/2025-08-21\\_AM-RL-XII\\_Fedratinib\\_D-1168\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11838/2025-08-21_AM-RL-XII_Fedratinib_D-1168_TrG.pdf).
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Fedratinib (Neubewertung nach Fristablauf: Myelofibrose) [online]. 2025 [Zugriff: 23.12.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7402/2025-08-21\\_AM-RL-XII\\_Fedratinib\\_D-1168\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7402/2025-08-21_AM-RL-XII_Fedratinib_D-1168_BAnz.pdf).
14. Cytel. Epidemiology and Current Treatment of Myelofibrosis in Germany. An Analysis of Claims Data from a German Sickness Fund; Study Report [unveröffentlicht]. 2023.
15. Kraywinkel K. Epidemiologie der myeloproliferativen Neoplasien und myelodysplastischen Syndrome in Deutschland. Der Onkologe 2019; 25(11): 948–956. <https://doi.org/10.1007/s00761-019-00660-1>.
16. Bristol Myers Squibb. Fachinformation Inrebic 100 mg Hartkapseln. 06.2025.
17. Novartis Europharm. Fachinformation Jakavi Tabletten. 06.2025.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ruxolitinib [online]. 2015 [Zugriff: 23.12.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/167/#beschluesse>.