



GERMAN
STUDY
GROUP
M P N



DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

5. Juni 2024

Stellungnahme zur

Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen gemäß § 35a SGB V

Momelotinib

veröffentlicht am 15. Mai 2024

Vorgangsnummer 2024-02-15-D-1040

IQWiG Bericht Nr. 1784

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Momelotinib (Omjjara®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Milzansprechrates
 4. 3. 2. 2. Symptomatik
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
5. Bericht des G-BA
6. Kombinationstherapie
7. Diskussion
8. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Momelotinib (Omijara®) betrifft das dritte neue Arzneimittel und gleichzeitig den dritten JAK-Inhibitor für die Therapie der Myelofibrose, nach Ruxolitinib und Fedratinib. Momelotinib ist zugelassen zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit moderater bis schwerer Anämie, die an primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller Thrombozythämie-Myelofibrose erkrankt sind, und die nicht mit einem Januskinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden. Der G-BA hat aufgrund des Orphan-Drug-Status den Bericht selbst erstellt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Momelotinib

Sub-gruppe	ZVT	pU			G-BA	
		Subpopulation	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
keine	-	keine Vortherapie	beträchtlich	Hinweis	-	-
	-	Vortherapie mit Ruxolitinib	beträchtlich	Hinweis	-	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Basis der frühen Nutzenbewertung von Momelotinib sind drei Studien:
 - SIMPLIFY-1: Randomisierung 1:1, doppelblind, Erstlinie
 - SIMPLIFY-2: Randomisierung 2:1, offen, nach JAKi-Vorbehandlung
 - MOMENTUM: Randomisierung 2:1, doppelblind, nach JAKi-Vorbehandlung
 - Pat. nach Vorbehandlung mit einem JAK-Inhibitor.

Die frühe Nutzenbewertung beschränkt sich auf die zulassungsrelevanten Subpopulationen von Pat. mit Anämie (Hb <10g/dl) aus den Zulassungsstudien.

- In SIMPLIFY-1 führte Momelotinib gegenüber Ruxolitinib innerhalb der 24-wöchigen Laufzeit der Studie zur signifikanten Erhöhung der Rate transfusionsfreier Pat, die Rate wurde fast verdoppelt. Momelotinib führte nicht zu einer erhöhten Rate des Milzansprechens.
- In SIMPLIFY-2 führte Momelotinib auch zur Erhöhung der Rate transfusionsfreier Pat., der Unterschied war aber nicht statistisch signifikant.
- In MOMENTUM führte Momelotinib gegenüber Danazol zur signifikanten Erhöhung der Rate transfusionsfreier Pat, zur stärkeren Verbesserung des Total Symptom Score und weiterer Parameter der Lebensqualität.
- Die häufigsten Nebenwirkungen sind hämatologisch und gastrointestinal. Zu beachten ist eine verzögert auftretende, periphere Polyneuropathie.

Momelotinib ist ein weiterer, wirksamer JAK-Inhibitor. Wir sehen den Stellenwert in der Erstlinie vor allem bei Pat. mit symptomatischer und/oder transfusionsbedürftiger Anämie sowie in der Zweitlinie nach JAKi-Vortherapie. In dieser Situation sind insbesondere bei Pat., welche für eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, nur begrenzte Therapiemöglichkeiten vorhanden.

2. Einleitung

Die Myelofibrose ist eine seltene klonale Erkrankung der pluripotenten hämatopoetischen Stamm- und Progenitorzellen [1]. Charakteristisch ist die abnorme Proliferation der Hämatopoese, verbunden mit einer pathologisch gesteigerten Faserbildung im Knochenmark, was durch eine Dysregulation des JAK2-Signalwegs verursacht wird. Die Myelofibrose kann entweder de novo als primäre Myelofibrose (PMF) oder sekundär aus einer Polycythaemia Vera (PV) oder einer essentiellen Thrombozythämie (ET) als sogenannte post-PV- (post-PV-MF) bzw. post-ET-Myelofibrose (post-ET-MF) entstehen, die auch als sekundäre Myelofibrosen bezeichnet werden. Bereits in der WHO-Klassifikation 2016 wurde die präfibrotische (präPMF) neben der „klassischen“ fibrotischen („overt fibrotic“) primären Myelofibrose (PMF) als neue Subentität der PMF definiert. Charakteristisch für die präPMF ist eine initiale Thrombozytose, wohingegen bei der PMF häufig schon zu Beginn eine Anämie vorliegt. Eine Splenomegalie ist bei Diagnose der „overt fibrotic“ PMF häufiger nachweisbar als bei präPMF. Die letzte Aktualisierung der WHO-Klassifikation erfolgte im Jahr 2022 ohne signifikante Änderungen bei PMF und präPMF [2, 3].

3. Stand des Wissens

Zur Einschätzung der Prognose gewinnen zytogenetische und molekulargenetische Parameter zunehmend an Bedeutung. Die einzige potentiell kurative Therapie ist die allogene Stammzelltransplantation. Sie ist in der Regel bei geeigneten Pat. mit ungünstiger Prognose, d.h. Intermediärrisiko 2 bzw. Hochrisiko, indiziert [4]. Für die symptomatische Therapie stehen unterschiedliche medikamentöse Optionen sowie die lokale Behandlung der Splenomegalie zur Verfügung. In den letzten Jahren hat sich die gezielte orale Therapie mit dem JAK1- und JAK2-Inhibitor Ruxolitinib zu einer fest etablierten Therapie der Myelofibrose entwickelt [5, 6]. Die Analysen der Überlebenszeit der zusammen ausgewerteten Zulassungsstudien COMFORT-I und II zeigten eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Gleichzeitig beeinflusst Ruxolitinib die MF-assoziierte Morbidität durch Linderung von Symptomen und Reduktion der Splenomegalie.

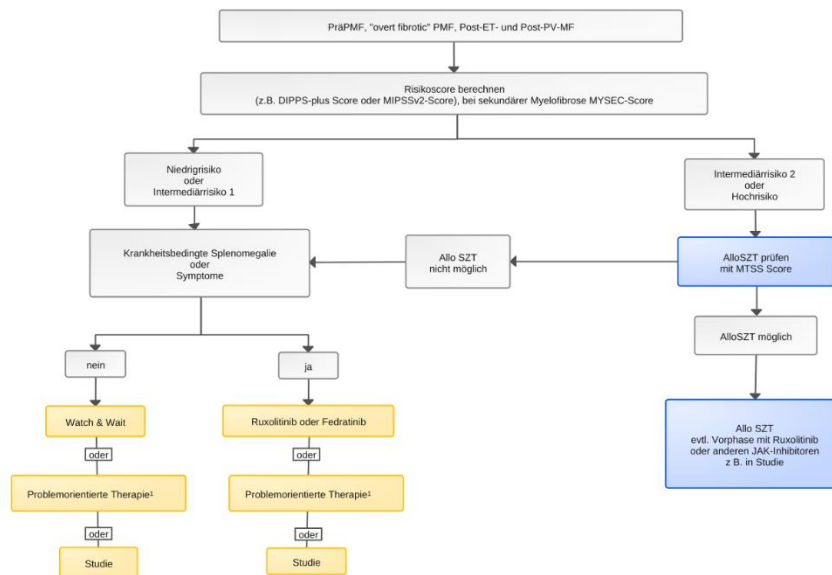
Seit Februar 2020 ist auch Fedratinib, ein JAK2- und FLT3-Inhibitor, in der EU zugelassen. In den Zulassungsstudien führte Fedratinib bei nicht-vorbehandelten Pat. im Vergleich zu Placebo zur Reduktion der Milzgröße und zur Reduktion MF-assoziiierter Symptome, bei vorbehandelten Pat. im intraindividuellen Vergleich ebenfalls zur Reduktion der Milzgröße und zur klinisch relevanten Linderung von belastenden Symptomen [7, 8].

Zu den häufigsten Todesursachen der PMF gehören die Transformation in eine akute myeloische Leukämie, kardiovaskuläre Erkrankungen und Infektionen.

Ein Algorithmus ist in [Abbildung 1](#) dargestellt.

Abbildung 1: Therapiestruktur von Primärer Myelofibrose (PMF), Post-ET- oder Post-PV- Myelofibrose [1]

Therapiealgorithmus



Legende:

■ kurativ; ■ palliativ

¹ Problemorientierte Therapie: Erythropoetin [42], Erythrozytentransfusion, Hydroxyurea [23], (Peg-)Interferon [46, 47], Steroide [23], Androgene [45] oder Imide [48-49].
AlloSCT: allogene Stammzelltransplantation

Momelotinib ist ein niedermolekularer JAK1-, JAK2- und ACVR1-Inhibitor. Daten zur Wirksamkeit in Phase-III-Studien sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Momelotinib bei der Myelofibrose: zulassungsrelevante Subpopulationen

Studie	Risiko- gruppe	Kontrolle	Neue Me- thode	N ¹	Milzanspre- chen ²	MFSAF- TSS ³	Transfusi- onsfreiheit ⁴	ÜL ⁵ (HR ⁶)
SIMPLIFY-1 [9], Dossier	keine JAKi- ⁷ Vorbe- handlung, Hb <10g/dl	Ruxoliti- nib	Mome- lotinib	180	33,0 vs 31,4 ⁸ n. s. ¹¹		20,2 vs 38,4 p = 0,001	n.e. vs n.e. ⁹ 6,04 ¹⁰ p = 0,080
SIMPLIFY-2 [10], Dos- sier	JAKi-Vor- behandlung mit NW, Hb <10g/dl	Bestver- fügbare Therapie	Mome- lotinib	105	5,1 vs 9,1 n. s.		10,3 vs 18,2 p = 0,12	n.e. vs n.e. 0,46 p = 0,29
MOMEN- TUM [11], Dossier	JAKi-Vor- behand- lung, Anä- mie	Danazol	Mome- lotinib	195	3,1 vs 22,3 p = 0,01	56,9 vs 70,8 p = 0,001	16,9 vs 35,4 p = 0,02	n.b. vs n.b. 0,506 p = 0,0719

¹ N – Anzahl Pat.; ² Rate der Pat. mit einer Reduktion der Milzgröße $\geq 35\%$, nach 24 Wochen; ³ Myelofibrosis Symptom Assessment Form Version 4.0 Total Symptom Score; ⁴ keine Erythrozytentransfusionen innerhalb von 24 Wochen; Rate in %; ⁵ ÜL – Überlebenszeit; ⁶ HR – Hazard Ratio; ⁷ JAKi – JAK-Inhibitoren; ⁸ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Methode; ⁹ n. e. – erreicht, n. b. nicht berechenbar; ¹⁰ Hazard Ratio für Neue Therapie; ¹¹ n. s. - nicht signifikant;

Auf der Basis dieser Daten wurde Momelotinib von der FDA im September 2023, von der EMA im Januar 2024 zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Momelotinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aufgrund des Orphan-Drug-Status hat der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In der Versorgung sind folgende Vergleiche sinnvoll:

- Erstlinientherapie: Ruxolitinib oder Fedratinib
- nach Ruxolitinib-Vorbehandlung: bestverfügbare Therapie einschl. Fedratinib und Symptom-orientierter Therapie; Danazol wird als Option empfohlen und in Deutschland im Off-Label-Use eingesetzt.

4. 2. Studien

Grundlage der Nutzenbewertung sind die Studien SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2 und MOMENTUM.

- SIMPLIFY-1: Randomisierung 1:1, doppelblind, n=432 Pat.
- SIMPLIFY-2: Randomisierung 2:1, offen, n= 156 Pat.
- MOMENTUM: Randomisierung 2:1, doppelblind, n=195 Pat.

Als Zeitrahmen für die randomisierten Studien waren jetzt 24 Wochen festgelegt worden.

Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Die Daten der Zulassungsstudien wurden in Peer-Review-Journals publiziert [9-13].

4. 3. Endpunkte der Zulassungsstudien

4. 3. 1. Mortalität - Gesamtüberleben

Die Gesamtüberlebenszeit war sekundärer Endpunkt der drei Studien. In keiner Studie zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Milzansprechrage

Die Milzansprechrage (= Reduktion des Milzvolumens) war primärer Endpunkt der Zulassungsstudien SIMPLIFY-1 und -2, sekundärer Endpunkt von MOMENTUM. Als Kriterium des Ansprechens war eine Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ festgelegt worden. Dieses Kriterium ist sinnvoll, da die Milzgröße ein gutes Maß für Aktivität und Progress der PMF ist, und belastende Beschwerden verursachen kann. Es ist identisch u. a. mit dem primären Endpunkt in den Zulassungsstudien zu Fedratinib.

Ein signifikanter Unterschied fand sich in MOMENTUM mit 22,3 vs 3,1% (p=0,01), nicht in den beiden SIMPLIFY-Studien.

4. 3. 2. 2. Transfusionsbedarf

Die Therapie der Anämie war ein zentrales Anliegen der Studien zu Momelotinib. Hier wurde der Bedarf an Erythrozytenkonzentraten innerhalb der 24wöchigen Laufzeit der Studie erfasst. In SIMPLIFY-1 fand

sich in der zulassungsrelevanten Subpopulation der Pat. mit Anämie ein signifikanter Unterschied zugunsten von Momelotinib vs Ruloxitinib mit **38,4** vs **20,2**%.

4. 3. 2. 3. Symptomatik

In den Studien wurden Myelofibrose (MF) - bedingte Symptome mittels des MFSAF-Fragebogens erhoben. Er erfasst MF-charakteristische Symptome wie linksseitige Oberbauchschmerzen, Völlegefühl, Nachtschweiß, Juckreiz, Myalgie oder Knochenschmerzen und fasst sie in einem Summenscore (Total Symptom Score [TSS]) zusammen. In MOMENTUM verbesserte sich die Symptomatik zu Woche 24 in beiden Behandlungsgruppen im Vergleich zum Ausgangsbefund. Der Unterschied war hoch signifikant für den TSS50 mit 25% im Momelotinib und 9% im Danazol-Arm.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Eine Zusammenstellung aller in den Zulassungsstudien dokumentierten Nebenwirkungen ist in Tabelle 3 zusammengestellt [12].

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse (nicht-hämatologisch, hämatologisch)

AE	Momelotinib (N = 725), n (%)	
	Any-grade AE	Grade ≥3 AE
Most common nonhematologic AEs (occurring in ≥10% of patients)		
Diarrhea	194 (26.8)	19 (2.6)
Nausea	141 (19.4)	8 (1.1)
Fatigue	127 (17.5)	18 (2.5)
Cough	126 (17.4)	5 (0.7)
Dizziness	112 (15.4)	4 (0.6)
Abdominal pain	102 (14.1)	13 (1.8)
Pyrexia	102 (14.1)	9 (1.2)
Headache	101 (13.9)	6 (0.8)
Asthenia	96 (13.2)	8 (1.1)
Pruritus	90 (12.4)	5 (0.7)
Dyspnea	89 (12.3)	15 (2.1)
Peripheral sensory neuropathy	89 (12.3)	5 (0.7)
Urinary tract infection	88 (12.1)	18 (2.5)
Pneumonia	83 (11.4)	61 (8.4)
Constipation	81 (11.2)	1 (0.1)
Peripheral edema	75 (10.3)	5 (0.7)
Arthralgia	73 (10.1)	2 (0.3)
Upper respiratory tract infection	73 (10.1)	3 (0.4)

AE	Momelotinib (N = 725), n (%)	
	Any-grade AE	Grade ≥3 AE
AEs of clinical importance*		
Infections	402 (55.4)	154 (21.2)
Opportunistic infections	40 (5.5)	11 (1.5)
Malignancies	97 (13.4)	53 (7.3)
AML/malignant transformation	22 (3.0)	22 (3.0)
Nonmelanoma skin cancer	35 (4.8)	4 (0.6)
MACE	57 (7.9)	48 (6.6)
Thrombocytopenia	181 (25.0)	119 (16.4)
Neutropenia	49 (6.8)	38 (5.2)
Anemia	170 (23.4)	107 (14.8)
Thromboembolism	64 (8.8)	39 (5.4)
Hemorrhage	207 (28.6)	49 (6.8)
Peripheral neuropathy	107 (14.8)	9 (1.2)

Im Vordergrund stehen hämatologische und gastrointestinale Nebenwirkungen (Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen). Die Thrombozytopenie-Rate ist geringer als unter Ruxolitinib. Besonders relevant in der Überwachung ist das Risiko einer peripheren Polyneuropathie.

5. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA ist detailliert. Der Bericht enthält keinen Vorschlag zur Quantifizierung des Zusatznutzens. In der Zusammenfassung werden signifikante Unterschiede zugunsten von Momelotinib gegenüber den jeweiligen Kontrollarmen bei der Transfusionsfreiheit, der Symptomatik und bei Parametern der Lebensqualität festgestellt.

6. Kombinationstherapie

Momelotinib wird als Monotherapie gegeben.

7. Diskussion

Momelotinib ist ein wirksamer weiterer JAK-Inhibitor. Der Wirkstoff hat eine längere Geschichte. Schon 2017 wurden die Ergebnisse von SIMPLIFY-1 zum Vergleich gegenüber Ruxolitinib publiziert. In keiner der jetzt gesammelt vorliegenden Ergebnisse der randomisierten Studien führt Momelotinib zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Entsprechend sind die differentialtherapeutischen Überlegungen auf die jeweilige Symptomatik der individuellen Pat. zu richten. Aus den Ergebnissen lassen sich im Einzelnen nachfolgende Indikationen ableiten.

Stellenwert von Momelotinib im Therapie-Algorithmus

Hinsichtlich Pat. mit symptomatischer und/oder transfusionsbedürftiger Anämie ist Momelotinib dem Ruxolitinib überlegen. In der SIMPLIFY-1 Studie war nach 24 Wochen die Rate an Transfusionsfreiheit unter Momelotinib fast doppelt so hoch wie unter Ruxolitinib, dies bei vergleichbaren Milzansprechen, jedoch geringer Symptomverbesserung.

In der späteren Therapielinie nach Vorbehandlung mit einem JAKi führte Momelotinib in MOMENTUM zu einer signifikant stärkeren Symptomreduktion und einer Reduktion des Milzvolumens als der Kontrollarm Danazol. Daten eines direkten Vergleichs gegenüber Fedratinib liegen nicht vor.

In der späteren Therapielinie nach Vorbehandlung mit einem JAKi führte Momelotinib in MOMENTUM neben einer höheren Transfusionsfreiheit zur stärkeren Symptomreduktion als der Kontrollarm Danazol. Daten eines direkten Vergleichs gegenüber Fedratinib liegen nicht vor.

Nebenwirkungen

Wie die anderen JAK-Inhibitoren ist Momelotinib mit belastenden Nebenwirkungen assoziiert. Subjektiv im Vordergrund stehen gastrointestinale Symptome, die effektiv und auch prophylaktisch behandelt werden müssen. Hämatologische Nebenwirkungen betreffen alle drei Zellreihen, allerdings die Thrombozyten und die neutrophilen Granulozyten in geringem Ausmass. Eine Besonderheit ist die verzögert auftretende, periphere Neuropathie. Auf sie muss mit Dosisreduktion und ggf. mit Therapieabbruch reagiert werden.

Bei der Myelofibrose besteht ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf. Momelotinib bietet eine zusätzliche, wertvolle Therapieoption bei diesen Symptom-belasteten Pat.

7. Literatur

1. Grießhammer M et al.: Onkopedia DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, Dezember 2023. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/primaere-myelofibro-sepmf/@@guideline/html/index.html>
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al.: International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood 140:1200-1228, 2022. DOI:10.1182/blood.2022015850
3. Khoury JD, Solary E, Abla O et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia 36, 1703-1719, 2022. DOI:10.1038/s41375-022-01613-1
4. Kröger N, Giorgino T, Scott BL, et al.: Impact of allogeneic stem cell transplantation on survival of patients less than 65 years of age with primary myelofibrosis. Blood 125:3347-3350, 2015. DOI:10.1182/blood-2014-10-608315
5. Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, et al.: Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. J Hematol Oncol 10(1):156, 2017. DOI: 10.1186/s13045-017-0527-7.
6. Kvasnicka HM, Thiele J, Bueso-Ramos CE, et al.: Long-term effects of ruxolitinib versus best available therapy on bone marrow fibrosis in patients with myelofibrosis. J Hematol Oncol 11(1):42, 2018. DOI: 10.1186/s13045-018-0585-5.
7. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM et al.: Fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: An updated analysis of the JAKARTA2 study using stringent criteria for ruxolitinib failure. Am J Hematol 95:594-603, 2020. DOI:10.1002/ajh.25777
8. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fedratinib (Myelofibrose) - Gemeinsamer Bundesausschuss (g-ba.de), [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fedratinib \(Myelofibrose\) - Gemeinsamer Bundesausschuss \(g-ba.de\)](#)

9. Mesa RA, Kiladjian JJ, Catalano JV et al.: SIMPLIFY-1: A Phase III Randomized Trial of Momelotinib Versus Ruxolitinib in Janus Kinase Inhibitor-Naïve Patients With Myelofibrosis. J Clin Oncol 35:3844-3850, 2017. DOI: [10.1200/JCO.2017.73.4418](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.4418)
10. Harrison CN, Vannucchi AM, Platzbecker U et al.: Momelotinib versus best available therapy in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (SIMPLIFY 2): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Haemat 5:E73-E81, 2018. DOI: [10.1016/S2352-3026\(17\)30237-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30237-5)
11. Verstovsek S, Gerds AT, Vannucchi AM et al.: Momelotinib versus danazol in symptomatic patients with anaemia and myelofibrosis (MOMENTUM): results from an international, double-blind, randomised, controlled, phase 3 study. Lancet 401:269-280, 2023. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02036-0
12. Verstovsek S, Mesa R, Gupta V et al.: Momelotinib long-term safety and survival in myelofibrosis: integrated analysis of phase 3 randomized controlled trials. Blood Adv 7:3582-3591, 2023. DOI: [10.1182/bloodadvances.2022009311](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022009311)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Haifa Kathrin Ali (Universitätsmedizin Halle, Krebszentrum), Prof. Dr. Konstanze Döhner (Universitätsklinikum Ulm, Innere Medizin III, Ulm), Prof. Dr. Martin Grieshammer (Klinik für Hämatologie/Onkologie, Johannes Wesling Klinikum, Minden), Prof. Dr. Nicolaus Kröger (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Interdisziplinäre Klinik für Stammzelltransplantation, Hamburg) und Prof. Dr. Eva Lengfelder (Universitätsklinikum Mannheim) erarbeitet.