



Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Momelotinib (D-1040)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 24. Juni 2024
von 11:00 Uhr bis 11:40 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Frau Gleißner

Frau Weinmann

Frau Dr. Schumacher

Frau Simang

Angemeldete Teilnehmende der **German Study Group MPN (MPN):**

Frau Prof. Dr. Al-Ali

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und
medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGgA:**

Frau Bazarganipour

Frau MacDonald

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Ehness

Frau Merker

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Herr Leutloff

Frau Hecker

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Es ist Montag, Anhörungstag. Wir fahren mit Momelotinib im Indikationsgebiet Myelofibrose fort. Wir haben es hier mit der Markteinführung eines Orphans zu tun. Basis der heutigen Anhörung ist zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Bewertung der Fachberatung Medizin vom 15. Mai dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben der pharmazeutische Unternehmer GlaxoSmithKline, MSD Sharp & Dohme, Bristol-Myers Squibb, Novartis, als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die German Study Group in einer gemeinsamen Stellungnahme und als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer GlaxoSmithKline müssten anwesend sein: Frau Gleißner, Frau Weinmann, Frau Dr. Schumacher und Frau Simang, für die German Study Group MPN Frau Professor Dr. Al-Ali, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und Herr Professor Dr. Wörmann, für Bristol-Myers Squibb Frau Bazarganipour

(Frau MacDonald: Die ist leider heute krank.)

und Frau MacDonald, für Novartis Pharma Herr Ehness und Frau Merker, für MSD Sharp & Dohme Herr Leutloff – Fragezeichen – und Frau Hecker sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist sonst noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das?

Frau Gleißner (GlaxoSmithKline): Das übernehme ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Gleißner.

Frau Gleißner (GlaxoSmithKline): Wunderbar, vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Gelegenheit, hier Stellung zu nehmen. Zunächst möchte ich das Team von GSK kurz vorstellen: In der heutigen Anhörung sind dabei: Frau Dr. Christine Schumacher aus der medizinischen Abteilung Onkologie, Frau Veronika Simang als Biostatistikerin und Frau Sofie Weinmann, die das Dossier seitens Market Access betreut hat. Mein Name ist Erika Gleißner, und ich leite das Market Access Onkologie Team bei GSK.

Worüber wollen wir heute sprechen? Das Thema der heutigen Anhörung ist die Nutzenbewertung von Momelotinib in der Myelofibrose, erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die entweder noch nicht mit einem Januskinase-Inhibitor vorbehandelt sind oder die bereits mit Ruxolitinib vorbehandelt wurden. Was ist das Besondere an Momelotinib? Momelotinib ist ein Januskinase-Inhibitor, der sich durch seinen Wirkmechanismus von den bereits zugelassenen JAK-Inhibitoren unterscheidet und neben der Hemmung von JAK1 und JAK2 auch den Activin A-Rezeptor Typ 1 inhibiert. Dadurch reduziert es die Hcpidinproduktion und trägt zu einer gesteigerten Eisenverfügbarkeit bei.

Das Besondere von Momelotinib ist daher neben der Wirksamkeit in Bezug auf Splenomegalie und konstitutionelle Symptome auch die Wirkung auf die anämiebezogenen Parameter. Warum ist das etwas Besonderes? Nahezu alle Patienten mit Myelofibrose entwickeln im Laufe ihrer Erkrankung eine Anämie. Derzeit wird diese im klinischen Alltag

häufig mit Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten, kurz Transfusionen, behandelt. Das ist aber eine erhebliche Belastung zum einen für das Gesundheitswesen und zum anderen für den Patienten, was sich zum Beispiel in Verdienstaufwällen und hohem Zeitaufwand für den Patienten zeigt. Außerdem gibt es ein sehr hohes Risiko für Nebenwirkungen und nachgelagerte Komplikationen wie zum Beispiel eine Eisenüberladung. Momelotinib kann nun die Anämieparameter adressieren, was insbesondere in der Wirksamkeit bei den transfusionsbezogenen Endpunkten der drei klinischen Studien SIMPLIFY-1, -2 und MOMENTUM gezeigt werden konnte. Diese drei randomisierten, kontrollierten Studien stellen eine umfangreiche Datenbasis dar, anhand derer der Zusatznutzen von Momelotinib beurteilt werden kann.

Wie sieht dieser Zusatznutzen nun aus? Wir sehen in den drei Studien sehr konsistente, signifikante und sowohl klinisch als auch patientenrelevante Effekte von Momelotinib. Explizit hervorheben möchte ich an dieser Stelle die Vorteile in den anämiebezogenen Endpunkten, was ein zentraler Unterschied zu den bekannten JAK-Inhibitoren ist. Hier sind neben der Freiheit von Transfusionen zum einen die Transfusionsunabhängigkeit über zwölf Wochen zu nennen sowie die Verringerung der Regelmäßigkeit von Transfusionen, die mittels der Analysen Zeit bis zur ersten, dritten und fünften Transfusionseinheit gebildet wurde. Eine Verlängerung der Intervalle bis zur nächsten Transfusion bzw. die Verlängerung der transfusionsfreien Zeit macht für die Patienten zum Beispiel für die Aufrechterhaltung ihres Alltags oder zur Vermeidung von Eisenüberladung durchaus einen Unterschied.

Das Sicherheitsprofil von Momelotinib wurde von der EMA bereits als im Einklang mit dem bekannten Nebenwirkungsprofil der Grunderkrankung und dem anderer JAK-Inhibitoren beurteilt. Insgesamt konnten im gesamten Studienprogramm bereits über 1.400 Patienten behandelt werden, deren Daten diese Einschätzung der EMA belegen.

Was also bringt Momelotinib für die Patientenversorgung in der Myelofibrose? Momelotinib ist der einzige zugelassene Wirkstoff in der Myelofibrose, der nicht nur die MF-spezifischen Merkmale Splenomegalie und konstitutionelle Symptome, sondern auch Anämieparameter erfolgreich adressiert. Dieses Alleinstellungsmerkmal und der damit verbundene hohe Nutzen für die Patientenversorgung spiegeln sich unter anderem dadurch wider, dass Momelotinib bereits in die internationalen Leitlinien aufgenommen ist und zur Behandlung von anämischen Patienten empfohlen wird. – Wir sind gespannt auf Ihre Fragen. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Gleißner, für diese Einführung. Meine erste Frage geht an Frau Al-Ali und Herrn Wörmann. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass die Milzgröße ein geeignetes Maß für Aktivität und Progress der primären Myelofibrose darstellt. Können Sie uns das bitte etwas näher erläutern und die Relevanz des Endpunktes Milzansprechen, einschätzen und darlegen? Sie führen in der Stellungnahme auch aus, dass Danazol, eingesetzt im Off-Label-Use, als Therapieoption empfohlen wird. Vielleicht können Sie auch noch etwas zum therapeutischen Stellenwert von Danazol im vorliegenden Anwendungsgebiet sagen. Das sind die zwei Fragen, die ich gerne an den Anfang stellen würde. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann vielleicht anfangen. Frau Al-Ali macht dann alles fachspezifische obendrein. Der konsequent wichtige Punkt für uns ist hier, dass wir die Diskussion, die wir mit Ihnen über Ruxolitinib und Fedratinib hatten, fortsetzen. Fast erfreulicherweise geht es hier nicht ums Gesamtüberleben, sondern darum, dass diese Patienten durchaus eine längere Lebenserwartung haben, aber krank sind, und zwar erheblich belastet durch Symptome. Das belastet uns, das belastet das Gesundheitssystem. Das ist eine relativ anstrengende Gruppe von Patienten, die durch die Erkrankung stark belastet sind und das Gesundheitssystem belasten. Das ist der Grund, warum wir damals schon argumentiert haben, dass wir darum bitten, dass die patientenbezogenen Endpunkte hier besonders zum Tragen kommen.

Das sind vor allem drei Dinge, glaube ich. Frau Al-Ali ergänzt die weiteren. Die Anämie ist ein sehr kritischer Punkt. Die Patienten haben ihre Lebensqualität nicht mehr. Gerade wenn der Hb unter 10 ist, wie es hier festgelegt wurde, ist das hochbelastend, auch bei der älteren Gruppe von Patienten. Die Milzgröße an sich belastet die Patienten. Das ist spürbar und obendrein mit Symptomen assoziiert. Der dritte Punkt ist, dass viele Patienten eine Müdigkeit und Allgemeinsymptome haben. Deshalb finden wir es schlüssig, dass hier die Zulassungsstudien auf diese Endpunkte gepowert worden sind.

Das Milzansprechen ist in der ersten Studie, SIMPLIFY-1, gut 30 Prozent, hat die Kriterien erfüllt, allerdings Ruxolitinib auch. Das ist nicht unerwartet. Das haben wir damals auch mit Ihnen diskutiert, das Milzansprechen funktioniert bei den JAK-Inhibitoren. Es funktioniert dann in der zweiten Studie mit einem Unterschied, weil die Kontrollgruppe nicht mehr so gut gelaufen ist.

Aber der wichtigste Punkt, glaube ich, ist hier, dass bei diesen Patienten die Transfusionsfreiheit etwa verdoppelt wurde und das nicht einfach so, sondern wirklich bei denen, die im Hb unter 10 davon wirklich belastet sind. Das ist für uns wiederum – Frau Al-Ali darf mich nachher korrigieren – erst einmal der stärkste Punkt, den wir direkt überlegen und mit dem wir für uns diese sehr positive Einstellung des Präparates begründen.

Wichtig wäre noch, dass es in der dritten Studie, in der das Momelotinib gegen Danazol verglichen wurde, auch eine Verbesserung der direkt erfassten Symptome gab, also einen Total-Symptom-Score. Hier kann man diskutieren – das ist ein Problem für Sie –, dass Danazol formal dafür nicht zugelassen wird, aber ein sehr populäres Medikament in dieser Indikation ist. Deshalb ist es korrekterweise auch in Deutschland durch alle Ethikkommissionen durchgegangen. In Deutschland hat eine Reihe von Zentren teilgenommen und Danazol als Vergleichsarm akzeptiert, was durchaus der Versorgung entspricht. Das wäre meine Übersicht, dann würde ich locker den Ball nach Halle spielen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Frau Al-Ali, bitte.

Frau Prof. Dr. Al-Ali (MPN): Danke schön. Ich kann aus meiner Sicht als jemand, der nichts anderes tut, als Myelofibrosepatienten und -patientinnen zu behandeln, vielleicht ergänzen. Ein Riesenvorteil für die MOMENTUM-Studie war, dass der primäre Endpunkt im Unterschied zu allen anderen zugelassenen Substanzen eigentlich ein Patient-Reported-Outcome war. Das war mit ungefähr 25 Prozent positiv dargestellt. Ich finde, es ist aus Patientensicht und auch für mich als behandelnde Ärztin extrem relevant, dass ein patientenbezogener Endpunkt als primärer Endpunkt einer Studie von den Behörden akzeptiert worden ist und die Zulassung darauf basierte.

Den zweiten Punkt hat Herr Professor Wörmann schon erwähnt, die Milz. Das ist eine wahnsinnig belastende Problematik bei den Patienten, die durch die Knochenmarkfibrose, im Verlauf zunimmt, die ineffiziente Blutbildung im Knochenmark kompensiert wird, wodurch die Milzgröße, das Volumen generell zunimmt, was für die Patienten wahnsinnig belastend ist. Die Milz wiegt normalerweise 400 bis 450 Gramm, und wir haben Patienten, die bis zu neun Kilogramm Milz mit sich tragen. Das ist sehr belastend. Auch zur Milzvolumenreduktion hat Professor Wörmann schon gesagt, es ist dem, was wir kennen, Ruxolitinib in der SIMPLIFY-1-Studie, aber auch in der SIMPLIFY-2-Studie, nicht überlegen.

Der dritte wesentliche Punkt, den Herr Wörmann genannt hat, ist die Transfusionsunabhängigkeit, aber nicht unbedingt nur die Unabhängigkeit. Auch wenn die Intervalle verlängert werden, ist das ein sehr großer Gewinn für die Lebensqualität der Patienten. Zur Transfusion muss der Patient fahren, ist den ganzen Tag in der Klinik und die Eisenüberladung. Das hat viel mit der Lebensqualität der Patienten zu tun.

Deshalb sehe ich das immer positiv. Es ist dem Ruxolitinib nicht überlegen, was die Milz und die generellen Symptombelastungen betrifft, auch nicht dem Fedratinib, obwohl es da keinen Head-to-Head-Vergleich gab. Nichtsdestotrotz ist diese Anämieverbesserung, gerade

die Transfusionsverringern, würde ich explizit sagen, nicht nur die Freiheit, sondern ein extrem relevanter Patientenendpunkt.

Vielleicht ein Wort zur SIMPLIFY-2, die Professor Wörmann angesprochen hat. Die Besonderheit ist, dass dort die Zweitlinie zwischen Momelotinib als Zweitlinientherapie nach Ruxolitinib-Versagen versus best available therapy verglichen wurde. Zu diesem Zeitpunkt gab es keine best available therapy, sodass dieser Kontrollarm zu 88 Prozent Ruxolitinib-Versager hatte. Trotzdem hat Momelotinib dazu geführt, dass die Hälfte der Patienten weniger Transfusionen bekommen hat. Das heißt, Momelotinib war in der Lage, bei einer gewissen Anzahl von Patienten und Patientinnen, die Ruxolitinib-bedingte Transfusion zu verbessern bzw. zu verringern.

Und final zum Danazol: Wir haben keine zugelassene Therapie für transfusionsabhängige Anämien bei Myelofibrose. Deshalb schauen wir immer auf das Label, ist der EPO-Spiegel niedrig, dann nehme ich EPO. Das heißt, bei Danazol wie auch Thalidomid zum Beispiel, machen wir Kassenanträge oder EPO. Es gibt keinen Standard. Deshalb wurde Danazol als Komparator in der MOMENTUM-Studie akzeptiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Al-Ali. Jetzt habe ich eine Frage von Frau Teupen, Patientenvertretung. Frau Teupen, bitte schön.

Frau Teupen: Vielen Dank. Wir haben eine Frage zu zwei Endpunkten, sie richtet sich einmal an den pharmazeutischen Unternehmer aber auch an die Praktiker. Zur Transfusionsabhängigkeit wird unter anderem kritisiert, dass es keine klaren Kriterien gibt, außer Blut- oder Hb-Wert zum Beispiel. Das war die eine Frage.

Bei den PROMIS, also körperliche Funktionen, wird kritisiert, dass der herangezogen wird, weil unklar ist, ob die Patientinnen und Patienten vor der Anwendung der Studienmedikation den Fragebogen ausgefüllt haben. Das würde uns auch interessieren. Frau Al-Ali, Sie haben etwas zur Transfusionsabhängigkeit gesagt. Wie relevant ist das für die Patienten? Aber zu den Kriterien und wie es ausgewählt wurde würden wir gerne eine Antwort haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Teupen. Wir fangen mit dem pU an. Wer kann uns dazu etwas sagen? Danach würde ich Frau Al-Ali und Herrn Wörmann das Wort geben. Frau Schumacher, bitte.

Frau Dr. Schumacher (GlaxoSmithKline): Ich fange mit Ihrer zweiten Frage an, wann die Fragebögen ausgefüllt worden sind. Die sind jeweils vor Einnahme der Studienmedikation ausgefüllt worden. Ihre andere Frage war die Definition der Transfusionsabhängigkeit. Die Transfusionsabhängigkeit ist definiert vor Baseline als mindestens vier Einheiten in acht Wochen oder ein Hb unter 8 Gramm pro Deziliter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ich gebe an die Kliniker weiter. Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Bei der Transfusionsabhängigkeit ist, glaube ich, der wichtige Punkt, der, den Frau Al-Ali eben gemacht hat. Es geht eigentlich um die Transfusionsreduktion. Es gibt zum Teil welche, die nicht mehr abhängig werden. Für uns ist sehr wichtig, dass der Grenzwert festgelegt wird. Das heißt, er muss mindestens unter zehn liegen. Danach sehen wir speziell bei dieser Gruppe von chronisch kranken Patienten, dass es eine – soll ich es korrekt sagen? – patientendefinierte Bedürftigkeit gibt. Konkret: Es gibt Patienten, die älter sind, 80 Jahre, andere Krankheiten haben, zum Beispiel Lungenkrankheiten, die bei einem Hb von knapp unter 10 schon schnaufen und hohen Transfusionsbedarf haben. Dann gibt es jüngere Patienten, die einen Hb von 7 tolerieren und erst dann in die Ambulanz oder in die Praxis gehen. Das heißt, wir nennen das inzwischen den gefühlten Hämoglobinwert und legen großen Wert darauf, diese Autonomie der Patienten damit zu steuern, dass sie selbst sagen, wann der Bedarf da ist. Ich finde es korrekt, dass in dieser Studie der Hb von 10 festgelegt wurde und nicht ein rein subjektives

Kriterium. Trotzdem ist der patientenbezogene Punkt, Frau Teupen, hier sehr wichtig. Wenn Sie zwei Patienten haben, mit ihnen darüber reden würden, die wissen genau, wann sie zum Arzt gehen oder sich für die Erythrozytentransfusion melden müssen. Das ist unterhalb von zehn mit einer individuellen Variabilität behaftet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Wörmann. – Frau Al-Ali, Ergänzung oder Haken daran?

Frau Prof. Dr. Al-Ali (MPN): Ja, ich kann nicht allzu viel ergänzen. Wie gesagt, man muss immer bedenken, Myelofibrose-Patienten haben im medianen Alter von ungefähr 67 Jahren viele Nebendiagnosen. In der Tat haben wir viele Patienten, die einen Hb knapp unter 10 Gramm pro Deziliter sehr schlecht vertragen, die wir auch transfundieren. Auf der anderen Seite haben wir die jüngeren Patienten, wo wir medizinisch, um das Herz nicht überzubelasten, die Grenze bei 7 Gramm pro Deziliter festlegen. Aber das variiert zwischen 7 Gramm und 10 Gramm.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Teupen: Ja, ich glaube einigermaßen. Es war die Frage der Präspezifizierung, aber ich glaube, es ist jetzt hinreichend beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. Jetzt habe ich Herrn Sievers und Frau Dörries. Herr Sievers, bitte.

Herr Sievers: Ich habe eine Frage bezüglich des Fedratinibs zum Stellenwert für die Patienten, die bereits eine Vorbehandlung mit einem JAK-Inhibitor erhalten haben. Vielleicht können die klinischen Experten dazu ausführen, wie da der Stellenwert ist. Wird in Deutschland, wenn die Patienten in der Praxis für eine weitere JAK-Inhibitor-Therapie nicht infrage kommen, die Monotherapie mit Danazol regelhaft so gegeben, oder handelt es sich dabei um eine patientenindividuelle Therapie, bei der man Erythropoetin oder Hydroxyurea entsprechend berücksichtigt? Danazol ist, wie ich das in der ESMO-Guideline nachlesen konnte, primär für die Anämie wirksam und hat bei der Splenomegalie keine ausgeprägte Wirksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Fangen wir mit Frau Al-Ali an, bitte.

Frau Prof. Dr. Al-Ali (MPN): Zur Frage zum Danazol: Wie gesagt, das ist extrem individuell. Ich bin kein Danazol-Verfechter, das muss ich klar sagen, weil wir mindestens 600 bis 1.200 Milligramm pro Tag geben müssten. Wir müssen die Patienten und Patientinnen mindestens sechs Monate damit behandeln, um abschließend das Ansprechen zu beurteilen. Danazol hat gerade für weibliche Patienten sehr viele Nebenwirkungen, unter anderem das Haarwachstum. Deshalb ist Danazol keine beliebte Substanz.

Wie entscheide ich persönlich, wenn ein Patient vor mir sitzt, der Ruxolitinib, Fedratinib, Momelotinib oder was Sie gesagt haben, etwas anderes hat? Das hängt nicht nur vom Hb-Wert ab. Der Hb-Wert ist ein Merkmal, aber entscheidend sind zum Beispiel auch die Thrombozyten. Bei einem Patienten, der Thrombozyten zwischen 50.000 und 100.000 hat, ist für mich zum Beispiel Fedratinib in der Zweitlinientherapie die erste Wahl, sogar in der Erstlinie, weil Fedratinib im Vergleich zu Ruxolitinib deutlich weniger Thrombopenie verursacht und ich mit einer vollen Dosierung behandeln kann. Damit kann ich dem Patienten die Chance geben, ein besseres Ansprechen hinsichtlich Symptomen und Milz zu erreichen.

Allerdings muss ich immer im Hinterkopf behalten, dass die Dynamik der Anämie in den ersten sechs Monaten unter Fedratinib genauso ist wie unter Ruxolitinib. Das heißt, Thrombos wie gesagt 50.000 bis 99.000, die Thrombozytenzahl ist entscheidend. Momelotinib hat den riesigen Vorteil, dass ich bei Thrombozytopenie-Patienten, sogar bei 25.000, bei denen ich kein Ruxolitinib und Fedratinib geben kann, mit Momelotinib-

Volldosierung einsteigen kann, weil die Thrombopenie bei diesen Patienten sehr wenig ist. Wir wissen, dass der Verlauf der Erkrankung hinsichtlich des Ansprechens und möglicherweise längerfristig das Überleben davon abhängt, ob ich eine effektive Dosierung von einem JAK-Inhibitor geben kann. Das heißt, bei Milz alleine ohne Anämie ist Fedratinib Zweitlinie mein Favorit. Bei Anämie bzw. Thrombopenie unter 50.000 ist Momelotinib die bessere Wahl.

Bei Patienten, die gar nicht ansprechen, ist das echt schwierig. Wir versuchen immer Studien, falls wir welche haben. Ansonsten Hydroxyurea, wenn ich zum Beispiel jemanden mit sehr starker Leukozytose, massiver Splenomegalie habe, würde ich Hydroxyurea geben. Anämie, Transfusionsabhängigkeit, EPO-Spiegel, der leider meistens über 500 Einheiten ist, und da wissen wir, dass auch kein EPO hilft. Ich stelle dann immer Anträge für Thalidomid, weil wir da auch Ergebnisse haben und innerhalb zwölf Wochen ein Ansprechen sehen können, mit allen Nebenwirkungen und Einschränkungen bei ungefähr 20 Prozent. Das macht man dann von den Werten abhängig, aber das ist eine sehr unbefriedigende Situation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Al-Ali. – Herr Wörmann, Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe nur noch zwei kurze Ergänzungen: Das eine ist Danazol, was Frau Al-Ali gesagt hat, es ist maskulinisierend. Es hat einen Androgeneffekt. Es kann sogar Leberadenome machen. Insofern ist es heute nicht so richtig unser Lieblingsmedikament. Früher wurde es vor allem bei der Endometriose eingesetzt. Ich glaube, wenn wir heute eine Studie designen würden, würden wir best available therapy machen. Trotzdem glaube ich nicht, dass der Gesamteffekt, der Danazol-Effekt, nach unten geht, sodass dadurch das Momelotinib relativ besser aussieht, sondern es deutlich individualisierter ist. Ich glaube, das wäre meine Zusammenfassung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Sievers, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Herr Sievers: Vielen Dank für diese sehr differenzierte Antwort.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann habe ich jetzt Frau Dörries.

Frau Dörries: Herzlichen Dank und guten Tag an alle. Ich habe zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Die erste Frage bezieht sich auf das Milzansprechen, worüber wir gerade gesprochen haben. Den Endpunkt haben wir in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. Die Gründe hierfür haben wir differenziert dargelegt. Meine Frage bezieht sich auf die Auswertung und hier auf die Darstellung der Non-Responder. Wir haben in der Nutzenbewertung adressiert, dass die Zahl der Non-Responder quasi nicht aufgeht, sondern teilweise über 100 Prozent liegt, was mathematisch nicht geht. Non-Responder hatten Sie definiert, dass es zum einen sein kann, dass jemand Non-Responder ist, wenn er keinen Baseline-Wert hat oder jemand keinen Wert zu Woche 24 hat oder es unterschiedliche Untersuchungsmethoden sowohl zu Baseline als auch zu Woche 24 gab. Es wäre super, wenn Sie hierzu noch einmal ausführen könnten, wie es sein kann, dass wir in der Aufsummierung der Non-Responder-Gründe, nenne ich es einmal, über 100 Prozent liegen.

Die zweite Frage bezieht sich auf die Auswertung der Sicherheitsendpunkte. Sie haben in der SIMPLIFY-2 richtigerweise adjustierte Effektschätzer vorgelegt, allerdings nicht für die SIMPLIFY-1 und die MOMENTUM-Studie. Uns interessiert die Rationale dafür, warum Sie hier keine stratifizierte Auswertung durchgeführt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dörries. Frau Simang von GlaxoSmithKline hat sich dazu gemeldet. Bitte schön, Frau Simang.

Frau Simang (GlaxoSmithKline): Zum Milzansprechen: Dort waren mehrere Gründe für das Nichtansprechen möglich. Daher kommt es zustande, dass man, wenn man die verschiedenen Gründe aufsummiert, auf über 100 Prozent kommt.

Zu Ihrer zweiten Frage, den unerwünschten Ereignissen: Wir haben uns bei der Wahl der Effektschätzer, die für das Dossier durchgeführt wurden, an den präspezifizierten Analysen orientiert, die jeweils für den Studienbericht durchgeführt wurden, wie wir das immer bei den Dossieranalysen machen. In den Studien waren für Wirksamkeitsendpunkte stratifizierte bzw. adjustierte Analysen präspezifiziert, für die Sicherheitsendpunkte jedoch nicht. Analog haben wir die Analysen für das Dossier geplant und für die unerwünschten Ereignisse unadjustierte Analysen für alle drei Studien angefordert. Bei der Studie SIMPLIFY-2 wurden dennoch in den Outputs die adjustierten Schätzer mit ausgegeben. Aber im Modul 4 haben wir wie geplant nur die unadjustierten Effektschätzer für alle drei Studien konsistent präsentiert. Unabhängig davon, ob man in der Studie SIMPLIFY-2 auf die unadjustierten oder adjustierten Effektschätzer schaut, man sieht, dass es zwischen den beiden Behandlungsarmen keinen statistisch signifikanten Unterschied bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder den schweren unerwünschten Ereignissen gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Simang. – Frau Dörries, Nachfrage?

Frau Dörries: Erst einmal nicht. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Weitere Fragen, bitte. – Frau Holtkamp und dann Herr Broicher. Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe eine Frage an die Kliniker zu den Nebenwirkungen. Sie haben in Ihrer Stellungnahme von belastenden Nebenwirkungen gesprochen, etwas überspitzt formuliert. Die Symptome der Krankheit sind dann zwar reduziert, aber dafür haben Sie belastende Nebenwirkungen. Wie gehen Sie damit um, insbesondere mit der Neuropathie, die Sie hervorgehoben haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer möchte dazu etwas sagen? Frau Al-Ali, Sie behandeln die Patienten unmittelbar.

Frau Prof. Dr. Al-Ali (MPN): Generell ist das Sicherheitsprofil, die hämatologische Toxizität mit allen JAK-Inhibitoren vergleichbar. Man muss immer unterscheiden. In den Studien werden üblicherweise alle Nebenwirkungen aufgenommen. Es ist immer schwierig zu unterscheiden, was Myelofibrose-bedingte Nebenwirkung und was therapiebedingte Nebenwirkung ist. Nichtsdestotrotz hat man beim individuellen Patienten die Baseline und verfolgt die Patienten und kann sehr gut differenzieren, ob zum Beispiel ein Thrombozytenabfall von dem Medikament verursacht ist oder aber schon bestand, bevor ein Medikament eingesetzt wurde. Dementsprechend handelt man.

Die periphere Neuropathie ist eine Nebenwirkung, die speziell für Momelotinib bekannt ist. Allerdings muss man deutlich sagen, das kommt bei 2 bis 5 Prozent der Patienten vor, auch ab und an in meiner persönlichen Erfahrung. Da muss man mit einer Dosisreduktion agieren, weil diese Neuropathie irreversibel sein kann, wenn man nicht gegensteuert. Wenn es unter der Dosisreduktion von 200 auf 150, dann auf 100 – das ist stufenweise – nicht besser wird, muss man das Medikament abbrechen. Aber summa summarum ist das Nebenwirkungsprofil mit dem vergleichbar, was wir für Fedratinib und Ruxolitinib kennen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Wörmann, Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, nicht wirklich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Holtkamp, ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich Herrn Broicher, KBV.

Herr Broicher: Ich habe auch eine Frage zu den Nebenwirkungen, und zwar zu den Abbrüchen der Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen. Könnten die Kliniker hierzu einmal grundsätzlich ausführen? Der pharmazeutische Unternehmer führt an, dass in der SIMPLIFY-1-Studie die Behandlungsabbruchunterschiede auch damit zusammenhängen könnten, dass es unterschiedliche Dosierungsschemata bzw. Reduktionen der Dosierungen gibt. Ist das etwas, was nur in dieser Studie so war, oder ist das etwas, was auch in der Behandlungsrealität so zu sehen ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Broicher. Wer möchte? – Frau Al-Ali, bitte.

Frau Prof. Dr. Al-Ali (MPN): Generell ist der Hauptgrund für einen Abbruch nach sechs Monaten ein fehlendes Ansprechen. Wenn es zum Beispiel keine Reduktion der Transfusionsabhängigkeit gibt, aber noch wichtiger ist, wenn keine Verkleinerung des Milzvolumens stattfindet bzw. die Symptombelastung des Patienten nicht abgenommen hat, ist das ein Hauptgrund, warum wir abbrechen. Im Alltag und außerhalb klinischer Studien ist das viel häufiger der Hauptgrund des Abbruchs und weniger die Nebenwirkungen. Wie gesagt, bei 1 bis 2 Prozent der Patienten muss ich aufgrund von Nebenwirkungen, zum Beispiel der peripheren Neuropathie, die Therapie beenden.

Ich habe es schon am Anfang gesagt, es ist entscheidend, dass man immer versucht, die Patienten mit der optimalsten Dosierung zu behandeln, egal welcher JAK-Inhibitor. Deshalb habe ich anhand der Thrombozyten entschieden, welchen JAK-Inhibitor ich einsetze. Der größte Grund, warum Patienten nicht ansprechen, ist, wenn ich mit einer suboptimalen Dosierung behandle. Mometinib, 100 Milligramm, mache ich nicht. Meine persönliche Erfahrung ist, dass ich bei 80 Prozent der Patienten und Patientinnen, obwohl die meisten Thrombopenien haben, mit voller Dosierung weiterbehandeln kann, ohne dass ich Dosisreduktionen durchführen muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Wörmann, Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Herr Broicher, Frage beantwortet? Weitere Fragen?

Herr Broicher: Ich habe noch eine weitere Frage. In der Nutzenbewertung wurde darauf hingewiesen, dass in den Studien ausschließlich Personen mit Hoch- bzw. Intermediärrisiko eingeschlossen wurden, das Anwendungsgebiet aber auch Patienten mit niedrigem Risiko umfasst. Vielleicht könnten der pharmazeutische Unternehmer oder die Kliniker dazu ausführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer möchte vom pU? – Frau Schumacher.

Frau Dr. Schumacher (GlaxoSmithKline): Das Anwendungsgebiet von Mometinib zielt auf Patienten mit einer moderaten bis schweren Anämie. Wenn man sich die Risikoscores anschaut, sieht man, dass die Anämie prognostisch relevant ist und der Hämoglobinwert im IPSS und DIPPS, aber auch sogar die Transfusionsabhängigkeit in moderneren Risikoscores berücksichtigt wird. Das heißt, ein Patient mit einer moderaten bis schweren Anämie entspricht keinem Niedrigrisiko mehr. Deshalb stimmt die Studienpopulation mit der Labelpopulation überein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schumacher. – Jetzt Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur noch als Ergänzung, was gerade erklärt wurde: Ich finde es absolut richtig, dass wir uns hier an dem klinischen Punkt, nämlich der Anämie, orientieren, besser als an anderen Klassifikationen, weil das die belastendste Komplikation ist. Insofern finde ich es eher einen Schritt nach vorne, so vorzugehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Broicher?

Herr Broicher: Alles beantwortet. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Weitere Fragen, bitte. – Herr Sievers, GKV-SV.

Herr Sievers: Ich habe noch eine Frage zum Endpunkt Transfusionsfreiheit in der Studie MOMENTUM. Es liegen keine weiteren Informationen zu den Non-Respondern vor. Wie viele davon letztlich Transfusionen erhalten haben oder die Studie vor Woche 24 abgebrochen haben? Können Sie als pharmazeutischer Unternehmer ausführen, warum hier keine Informationen geliefert wurden bzw. wie hoch die Anteile waren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer kann das für den pU? – Frau Simang, bitte.

Frau Simang (GlaxoSmithKline): In der Studie MOMENTUM haben circa 35 Prozent der Patienten im Momelotinib-Arm und nur 17 Prozent der Patienten im Danazol-Arm diesen Endpunkt erreicht. Der häufigste Grund für das Nichtansprechen war in beiden Armen, dass die Patienten mindestens eine RBC-Transfusion während der 24-wöchigen RCT-Phase erfahren haben. Wir sehen in dem Endpunkt kein Erhalt einer RBC-Transfusion für 24 Wochen diesen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von Momelotinib gegenüber Danazol.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Sievers. Beantwortet das Ihre Frage?

Herr Sievers: Nein, es war, ehrlich gesagt, keine Antwort auf die Frage. Es ging um die Anteile, wie viele Patienten letztlich Transfusionen bekommen oder die Studie abgebrochen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Simang, bitte.

Frau Simang (GlaxoSmithKline): Mindestens eine RBC-Transfusion während der 24 Wochen haben im Momelotinib-Arm 43 Prozent erhalten, im Danazol-Arm 46 Prozent. Der Grund für das Nichtansprechen aufgrund Therapieabbruch betrug im Momelotinib-Arm 21,5 Prozent und im Danazol-Arm circa 37 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sievers?

Herr Sievers: Vielen Dank. Ich habe noch eine weitere Frage, wenn ich die stellen darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Sievers: Die Frage geht auch an den pharmazeutischen Unternehmer. Zum Endpunkt MFSAF-TSS haben Sie Responderanalysen nachgereicht. Für andere Endpunkte, wie beispielsweise EORTC QLQ-C30, PGIS oder EQ-5D VAS, liegen weiterhin nur stetige Analysen vor. Aus welchem Grund haben Sie nur für diesen einen Endpunkt Responderanalysen nachgereicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Simang, bitte.

Frau Simang (GlaxoSmithKline): In der Studie MOMENTUM waren stetige Analysen mittels MMRM-Methodik für patientenberichtete Endpunkte präspezifiziert und als sekundäre Endpunkte geplant. Die MMRM-Analyse ist eine adäquate und akzeptierte Methodik im Rahmen der Nutzenbewertung. Daher haben wir für die MOMENTUM-Studie die patientenberichtenden Endpunkte basierend auf dieser Methodik im Modul 4 dargestellt. Die kontinuierlichen Analysen zum MFSAF-TSS wurden in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Ergänzend dazu haben wir in der Stellungnahme die 15 Prozent Responderanalysen eingereicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Simang. – Herr Sievers, bitte.

Herr Sievers: Ich habe eine Rückfrage. Liegen Ihnen auch entsprechende Responder-Analysen nach der Methodik des IQWiG für die anderen Endpunkte vor, die Sie nachreichen könnten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Gleißner, bitte.

Frau Gleißner (GlaxoSmithKline): Ich möchte noch einmal auf das verweisen, was meine Kollegin gerade gesagt hat. Wir haben uns im Rahmen dieser Auswertungen an dem orientiert, was auch das IQWiG analysiert und akzeptiert. Deshalb haben wir diese Auswertungen so gefahren, wie sie im Dossier vorliegen. Weitere Analysen liegen uns dazu nicht vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Sievers.

Herr Sievers: Ja, okay. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich – ich vermute, Sie machen das wieder, Frau Gleißner – Ihnen die Möglichkeit geben, die letzten 40 Minuten aus Ihrer Sicht zusammenzufassen. Bitte schön.

Frau Gleißner (GlaxoSmithKline): Vielen Dank. Ich möchte noch einmal hervorheben, dass Momelotinib der einzige zugelassene Wirkstoff in der Myelofibrose ist, der nicht nur die MF-spezifischen Merkmale Splenomegalie und konstitutionelle Symptome, sondern auch Anämie-Parameter erfolgreich adressieren kann. Wir haben in den letzten 40 Minuten die Patientenrelevanz der Studien diskutiert. Wir haben besprochen, ob die Studien den deutschen Versorgungskontext entsprechend darstellen. Auch das Sicherheitsprofil von Momelotinib wurde angesprochen.

Insgesamt können wir festhalten, dass Momelotinib in der Myelofibrose eine Versorgungslücke füllt, indem es spezifisch auch die Anämie der Patienten adressieren kann, die bei fast allen Patienten im Laufe ihrer Erkrankung auftritt. Damit schließt Momelotinib diese Lücke und stellt für die Patienten eine sehr wertvolle Therapieoption in dieser Indikation dar. – Vielen Dank für die heutige Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an Sie, Frau Gleißner, und Ihr Team. Herzlichen Dank auch an Frau Professor Al-Ali und Herrn Professor Wörmann dafür, dass Sie uns als klinische Experten zur Verfügung standen. Wir werden das zu diskutieren haben, was hier besprochen worden ist. Damit schließe ich diese Anhörung, unterbreche die Sitzung und wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Danke schön und bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 11:40 Uhr