

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Momelotinib (Omjjara)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 4 A

Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patienten 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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 15.02.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	14
Abkürzungsverzeichnis	16
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	22
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	23
4.1.1 JAKi-naive Patienten.....	26
4.1.2 Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten	37
4.1.3 Gesamtfazit zum Ausmaß des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens bei JAKi-naiven und Ruxolitinib-vorbehandelten Patienten	56
4.2 Methodik	58
4.2.1 Fragestellung	58
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	59
4.2.3 Informationsbeschaffung	61
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	61
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	61
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	63
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	64
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	65
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	65
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	67
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	67
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	68
4.2.5.2.1 Analysepopulationen.....	68
4.2.5.2.2 Patientencharakteristika	70
4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte	73
4.2.5.2.3.1 Mortalität	76
4.2.5.2.3.2 Morbidität	76
4.2.5.2.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	87
4.2.5.2.3.4 Sicherheit	89
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	90
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	92
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	97
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	100
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	102
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	102
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	105
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	107

4.3.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	108
4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	111
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	145
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	146
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	149
4.3.1.3.1.1	Mortalität – RCT	152
4.3.1.3.1.2	Morbidität – RCT	161
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	254
4.3.1.3.1.4	Sicherheit – RCT	266
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	315
4.3.1.3.2.1	Ergebnisse der Interaktionsterme – RCT.....	319
4.3.1.3.2.2	Subgruppenergebnisse – RCT	341
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	363
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	364
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	364
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	364
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	364
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	365
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	365
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	367
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	367
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	367
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	368
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	368
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	369
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	369
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	370
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	370
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	371
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	371
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	371
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	372
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	372
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	373
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	373
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	374
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	374
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	375
4.4.2.1	Ausmaß des Zusatznutzens – JAKi-naive Patienten.....	376

4.4.2.2	Ausmaß des Zusatznutzens – Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten.....	387
4.4.2.3	Ausmaß des Zusatznutzen – Gesamtfazit	406
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	407
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	408
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	408
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	408
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	408
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	409
4.6	Referenzliste.....	411
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		423
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		426
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		428
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		429
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		435
	Studie SIMPLIFY-1	435
	Studie SIMPLIFY-2	456
	Studie MOMENTUM.....	471
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		491
Anhang 4-G : Subgruppenanalysen.....		520
Anhang 4-H : Sensitivitätsanalysen		521
Anhang 4-I : Supportive Analysen		522

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Überblick des Studienprogramms zu Momelotinib	25
Tabelle 4-2: Ergebnisse der RCT-Phase der Studie SIMPLIFY-1 für JAKi-naive Patienten – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	28
Tabelle 4-3: Ergebnisse der RCT-Phase der Studie SIMPLIFY-2 für Ruxolitinib- vorbehandelte Patienten – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	41
Tabelle 4-4: Ergebnisse der RCT-Phase der Studie MOMENTUM für Ruxolitinib- vorbehandelte Patienten – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	47
Tabelle 4-5: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien	59
Tabelle 4-6: Patientencharakteristika der im Dossier dargestellten Studien zu Baseline	70
Tabelle 4-7: Matrix der Endpunkte der eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mortalität und Morbidität.....	74
Tabelle 4-8: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität (fortgesetzt), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.....	75
Tabelle 4-9: Zusammenfassende Darstellung der Analysen des Endpunktes Symptomansprechen	79
Tabelle 4-10: Liste der im Dossier dargestellten Sensitivitätsanalysen.....	94
Tabelle 4-11: Übersicht über die potenziellen Effektmodifikatoren der Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2.....	98
Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-15: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen der Studie SIMPLIFY-1 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Interventionen der Studien SIMPLIFY-2 und MOMENTUM – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie SIMPLIFY-1 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT)	120

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie SIMPLIFY-2 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT)	125
Tabelle 4-22: Erhaltene Arzneimittel im BAT-Arm der Studie SIMPLIFY-2 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT).....	130
Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie MOMENTUM – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)	131
Tabelle 4-24: Anfangsdosis von Ruxolitinib in der Studie SIMPLIFY-1	137
Tabelle 4-25: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte der eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mortalität und Morbidität	147
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität (fortgesetzt), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.....	148
Tabelle 4-28: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	152
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	153
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)	155
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)	157
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MOMENTUM (RCT-Phase, ITT).....	159
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Leukämische Transformation	161
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Leukämische Transformation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	162
Tabelle 4-35: Ergebnisse für die Zeit bis zur leukämischen Transformation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)	163
Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Zeit bis zur leukämischen Transformation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)	165
Tabelle 4-37: Operationalisierung von Milzansprechen	167
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Milzansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	169
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Milzansprechen zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT).....	170
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Milzansprechen zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT).....	171
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Milzansprechrate zu Woche 24 ($\geq 35\%$ Reduktionskriterium) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MOMENTUM (RCT-Phase, ITT)	172

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit bestätigter Milzprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MOMENTUM (RCT-Phase, ITT).....	173
Tabelle 4-43: Operationalisierung von Symptomansprechen (MPN-SAF, mMPN-SAF TSS, MFSAF v4.0 TSS)	174
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomansprechen (MPN-SAF, mMPN-SAF TSS, MFSAF v4.0 TSS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	178
Tabelle 4-45: Rückläuferquote des MPN-SAF aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)	179
Tabelle 4-46: Ergebnisse des Symptomansprechens mittels MPN-SAF Mean Symptom Score (Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)	180
Tabelle 4-47: Rückläuferquote des mMPN-SAF TSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)	181
Tabelle 4-48: Ergebnisse des Symptomansprechens mittels TSS-Gesamtscore (Responderanalyse mit 50%-Kriterium) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)	182
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Zeit bis zum Symptomansprechen mittels TSS-Gesamtscore (50%-Kriterium) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)	183
Tabelle 4-50: Rückläuferquote des MPN-SAF aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)	185
Tabelle 4-51: Ergebnisse des Symptomansprechens mittels MPN-SAF Mean Symptom Score (Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)	186
Tabelle 4-52: Rückläuferquote des mMPN-SAF TSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)	187
Tabelle 4-53: Ergebnisse des Symptomansprechens mittels TSS-Gesamtscore aus mMPN-SAF TSS (Responderanalyse mit 50%-Kriterium) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)	188
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Zeit bis zum Symptomansprechen (TtTSS) mittels TSS-Gesamtscore aus mMPN-SAF TSS (50%-Kriterium) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)	189
Tabelle 4-55: Rückläuferquote des MFSAF v4.0 TSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MOMENTUM (RCT-Phase, ITT)	191
Tabelle 4-56: Ergebnisse des Symptomansprechens mittels TSS-Gesamtscores aus MFSAF v4.0 TSS (Responderanalyse mit 50%-Kriterium) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MOMENTUM (RCT-Phase, ITT).....	192
Tabelle 4-57: Operationalisierung von Fatigue.....	194
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Fatigue in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	195
Tabelle 4-59: Rückläuferquote des BFI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT).....	196

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Fatigue mittels BFI (Verbesserung, Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT).....	197
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Fatigue mittels BFI (Verschlechterung, Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT).....	198
Tabelle 4-62: Rückläuferquote des BFI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT).....	199
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Fatigue mittels BFI (Verbesserung, Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT).....	200
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Fatigue mittels BFI (Verschlechterung, Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT).....	201
Tabelle 4-65: Operationalisierung von Transfusionsbezogene Endpunkte.....	202
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Bluttransfusion in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	208
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Anteil an Patienten ohne RBC-Transfusion für 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)	209
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT).....	210
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Zeit bis zur RBC-Transfusionsunabhängigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)	211
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Anteil an Patienten ohne RBC-Transfusion für 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)	213
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT).....	214
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Zeit bis zur RBC-Transfusionsunabhängigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)	215
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Anteil an Patienten ohne transfundierte RBC-Einheiten während der 24-wöchigen RCT-Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MOMENTUM (RCT-Phase, ITT)	217
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MOMENTUM (RCT-Phase, ITT).....	218
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsabhängigkeit zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT).....	219

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsabhängigkeit zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT).....	220
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten, dritten und fünften RBC-Transfusion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)	221
Tabelle 4-78: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten, dritten und fünften RBC-Transfusion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)	225
Tabelle 4-79: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten, dritten und fünften RBC-Transfusion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MOMENTUM (RCT-Phase, ITT).....	229
Tabelle 4-80: Operationalisierung von PGIC (Patient Global Impression of Change).....	235
Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	236
Tabelle 4-82: Rückläuferquote des PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT).....	237
Tabelle 4-83: Ergebnisse des PGIC (Symptomverbesserung, Responderanalyse) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT).....	238
Tabelle 4-84: Ergebnisse des PGIC (Symptomverschlechterung, Responderanalyse) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT).....	239
Tabelle 4-85: Rückläuferquote des PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT).....	240
Tabelle 4-86: Ergebnisse des PGIC (Symptomverbesserung, Responderanalyse) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT).....	241
Tabelle 4-87: Ergebnisse des PGIC (Symptomverschlechterung, Responderanalyse) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT).....	242
Tabelle 4-88: Rückläuferquote des PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MOMENTUM (RCT-Phase, ITT)	243
Tabelle 4-89: Ergebnisse des PGIC (Symptomverbesserung und Fatigueverbesserung, Responderanalyse) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MOMENTUM (RCT-Phase, ITT)	243
Tabelle 4-90: Ergebnisse des PGIC (Symptomverschlechterung und Fatigueverschlechterung, Responderanalyse) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MOMENTUM (RCT-Phase, ITT)	244
Tabelle 4-91: Operationalisierung von EQ 5D-VAS	245
Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ 5D-VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	246
Tabelle 4-93: Rückläuferquote des EQ 5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)	247

Tabelle 4-94: Ergebnisse für EQ 5D-VAS (Verbesserung, Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)	248
Tabelle 4-95: Ergebnisse für EQ 5D-VAS (Verschlechterung, Responderanalyse) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)	249
Tabelle 4-96: Rückläuferquote des EQ 5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)	250
Tabelle 4-97: Ergebnisse für EQ 5D-VAS (Verbesserung, Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)	251
Tabelle 4-98: Ergebnisse für EQ 5D-VAS (Verschlechterung, Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)	252
Tabelle 4-99: Operationalisierung von SF-36 v2	254
Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 v2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	255
Tabelle 4-101: Rückläuferquote des SF-36 v2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)	256
Tabelle 4-102: Ergebnisse für SF-36 v2 (Verbesserung, Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)	257
Tabelle 4-103: Ergebnisse für SF-36 v2 (Verschlechterung, Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)	259
Tabelle 4-104: Rückläuferquote des SF-36 v2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)	261
Tabelle 4-105: Ergebnisse für SF-36 v2 (Verbesserung, Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)	262
Tabelle 4-106: Ergebnisse für SF-36 v2 (Verschlechterung, Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)	264
Tabelle 4-107: Operationalisierung von Sicherheit	266
Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	272
Tabelle 4-109: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mSAF)	273
Tabelle 4-110: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mSAF)	277
Tabelle 4-111: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MOMENTUM (RCT-Phase, Safety-Population)	281

Tabelle 4-112: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad (\leq Grad 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mSAF) ...	284
Tabelle 4-113; Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad (\geq Grad 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mSAF) ...	287
Tabelle 4-114: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad (\leq Grad 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mSAF) ...	289
Tabelle 4-115: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad (\geq Grad 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mSAF) ...	292
Tabelle 4-116: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad (\leq Grad 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MOMENTUM (RCT-Phase, Safety-Population)	294
Tabelle 4-117: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad (\geq Grad 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MOMENTUM (RCT-Phase, Safety-Population)	297
Tabelle 4-118: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mSAF)	299
Tabelle 4-119: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mSAF)	300
Tabelle 4-120: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MOMENTUM (RCT-Phase, Safety-Population)	301
Tabelle 4-121: Ergebnisse für Therapieabbrüche der randomisierten Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mSAF).....	302
Tabelle 4-122: Ergebnisse für Therapieabbruch der randomisierten Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (deskriptiv) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mSAF).....	303
Tabelle 4-123: Ergebnisse für Therapieabbruch der randomisierten Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mSAF).....	305
Tabelle 4-124: Ergebnisse für Therapieabbruch der randomisierten Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (deskriptiv) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mSAF).....	306
Tabelle 4-125: Ergebnisse für Therapieabbruch der randomisierten Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MOMENTUM (RCT-Phase, Safety-Population).....	307
Tabelle 4-126: Ergebnisse für Therapieabbruch der randomisierten Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (deskriptiv) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MOMENTUM (RCT-Phase, Safety-Population).....	308
Tabelle 4-127: Ergebnisse für UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mSAF).....	310

Tabelle 4-128: Ergebnisse für UESI der randomisierten Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mSAF).....	312
Tabelle 4-129: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2.....	317
Tabelle 4-130: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie SIMPLIFY-1	320
Tabelle 4-131: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie SIMPLIFY-2	330
Tabelle 4-132: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Milzansprechrates zu Woche 24; Subgruppenkategorie „TSS zu Baseline“ – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)	342
Tabelle 4-133: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Responderanalyse BFI Fatigue Score zu Woche 24 (Verbesserung, 15%-Kriterium); Subgruppenkategorie „TSS zu Baseline“ – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT).....	343
Tabelle 4-134: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Anteil an Patienten ohne RBC-Transfusion für 24 Wochen (während der RCT-Phase); Subgruppenkategorie „Alter“ – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT).....	344
Tabelle 4-135: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24; Subgruppenkategorie „Diagnose zu Baseline“ – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)	345
Tabelle 4-136: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24; Subgruppenkategorie „Milzvolumen zu Baseline“ – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)	346
Tabelle 4-137: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Zeit bis zur RBC-Transfusionsunabhängigkeit; Subgruppenkategorie „Milzvolumen zu Baseline“ – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT).....	347
Tabelle 4-138: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse - Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad); Subgruppenkategorie „TSS zu Baseline“ – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mSAF).....	349
Tabelle 4-139: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse - Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad); Subgruppenkategorie „Milzvolumen zu Baseline“ – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mSAF).....	350
Tabelle 4-140: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) - SOC Erkrankungen des Blut- und Lymphgefäßsystems; Subgruppenkategorie „TSS zu Baseline“ – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mSAF)	351
Tabelle 4-141: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ≤ Grad 2 - SOC Erkrankungen des Blut- und Lymphgefäßsystems; Subgruppenkategorie „TSS zu Baseline“ – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mSAF)	352
Tabelle 4-142: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ≤ Grad 2 – PT Anämie; Subgruppenkategorie „TSS zu Baseline“ – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mSAF).....	353

Tabelle 4-143: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UE; Subgruppenkategorie „Anämie-Level zu Baseline“ – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mSAF).....	354
Tabelle 4-144: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtrate UESI (jeglicher Schweregrad); Subgruppenkategorie „Milzvolumen zu Baseline“ – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mSAF).....	355
Tabelle 4-145: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtrate UESI ≤ Grad 2; Subgruppenkategorie „Milzvolumen zu Baseline“ – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mSAF).....	356
Tabelle 4-146: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtrate nicht-hämatologische Ereignisse MST; Subgruppenkategorie „Milzvolumen zu Baseline“ – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mSAF).....	357
Tabelle 4-147: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtrate nicht-hämatologische Ereignisse MST ≤ Grad 2; Subgruppenkategorie „Milzvolumen zu Baseline“ – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mSAF).....	358
Tabelle 4-148: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) - SOC Erkrankungen des Nervensystems“; Subgruppenkategorie „Alter“ – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mSAF).....	359
Tabelle 4-149: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) - SOC Erkrankungen des Nervensystems; Subgruppenkategorie „Geschlecht“ – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mSAF).....	360
Tabelle 4-150: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ≤ Grad 2 - SOC Erkrankungen des Nervensystems; Subgruppenkategorie „Geschlecht“ – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mSAF).....	361
Tabelle 4-151: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse - Gesamtrate UE ≥ Grad 3; Subgruppenkategorie „DIPSS 2-Level Risiko zu Baseline“ – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mSAF).....	362
Tabelle 4-152: Liste aller für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien – RCT.....	363
Tabelle 4-153: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	365
Tabelle 4-154: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	365
Tabelle 4-155: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	366
Tabelle 4-156: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....	366
Tabelle 4-157: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	366
Tabelle 4-158: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	368
Tabelle 4-159: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	369
Tabelle 4-160: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	369

Tabelle 4-161: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	370
Tabelle 4-162: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	372
Tabelle 4-163: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	372
Tabelle 4-164: Ergebnisse der RCT-Phase der Studie SIMPLIFY-1 für JAKi-naive Patienten – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	378
Tabelle 4-165: Ergebnisse der RCT-Phase der Studie SIMPLIFY-2 für Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	391
Tabelle 4-166: Ergebnisse der RCT-Phase der Studie MOMENTUM für Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	397
Tabelle 4-167: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	408
Tabelle 4-168 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SIMPLIFY-1.....	435
Tabelle 4-169 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SIMPLIFY-2.....	456
Tabelle 4-170 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MOMENTUM.....	471
Tabelle 4-171 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die doppelblinden Studie SIMPLIFY-1 und MOMENTUM	492
Tabelle 4-172 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die offene Studie SIMPLIFY-2	503

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Abbildung 4-2: Schematisches Studiendesign der Studie SIMPLIFY-1	136
Abbildung 4-3: Schematisches Studiendesign der Studie SIMPLIFY-2	138
Abbildung 4-4: Schematisches Studiendesign der Studie MOMENTUM.....	141
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)	156
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)	158
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MOMENTUM (RCT-Phase, ITT)	160
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur leukämischen Transformation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)	164
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur leukämischen Transformation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)	166
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Symptomsprechen mittels TSS-Gesamtscore (50%-Kriterium) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT).....	184
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Symptomsprechen mittels TSS-Gesamtscore aus mMPN-SAF TSS (50%-Kriterium) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)	190
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur RBC-Transfusionsunabhängigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)	212
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur RBC-Transfusionsunabhängigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)	216
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten RBC-Transfusion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)	223
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dritten RBC-Transfusion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)	223
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur fünften RBC-Transfusion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)	224
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten RBC-Transfusion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)	227
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dritten RBC-Transfusion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)	227

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur fünften RBC-Transfusion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)	228
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten RBC-Transfusion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MOMENTUM (RCT-Phase, ITT).....	231
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dritten RBC-Transfusion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MOMENTUM (RCT-Phase, ITT).....	232
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur fünften RBC-Transfusion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MOMENTUM (RCT-Phase, ITT).....	233
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Zeit bis zur RBC-Transfusionsunabhängigkeit; Subgruppe „Milzvolumen zu Baseline < Median 1837.09 cm ³ “ – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT).....	348
Abbildung 4-24: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie SIMPLIFY-1.....	455
Abbildung 4-25: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie SIMPLIFY-2.....	470
Abbildung 4-26: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie MOMENTUM	490

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Adverse Events of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophil Count (absolute Neutrophilenzahl)
ARD	Absolute Risikodifferenz
AST	Aspartat-Aminotransferase
BAT	Best Available Therapy (beste verfügbare Therapie)
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BFI	Brief Fatigue Inventory
BID	Bis in die (zweimal tägliche Einnahme)
BL	Baseline
BMI	Body-Mass-Index
bzgl.	Bezüglich
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel)
cm	Zentimeter
cm ³	Kubikzentimeter
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete Remission (vollständiges Ansprechen)
CrCl	Kreatinin-Clearance
CRF	Case Report Form (Prüfbogen)
CRP	C-reaktives Protein
CSR	Clinical Study Report (Studienbericht)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTCAE v5.0	Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0

CTIS	Clinical Trial Information System
CYP	Cytochrom P
DAN	Danazol
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DIPSS	Dynamic International Prognostic Scoring System
dl	Deziliter
DMC	Datenüberwachungsausschuss (Data Monitoring Committee)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	Electronic Case Report Form (elektronischer Prüfbogen)
eDiary	Electronic Diary (elektronisches Tagebuch)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel Agentur)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
ePRO	Electronic Patient-Reported Outcome
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5-Dimension Visual Analogue Scale
EQ-5D-5L	EuroQol 5-Dimension 5 Level Health Utility Index
ET	Extended Treatment (erweiterte Behandlungsphase)
ET	Essentielle Thrombozythämie
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FED	Fedratinib
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GNA	Grounds for Non-acceptance (Gründe für nicht-Akzeptanz)
GSK	GlaxoSmithKline
Hb	Hämoglobin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health-Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
IB	Investigator's Brochure

ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IEC	Independent Ethics Committee
IPSS	International Prognostic Scoring System
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	Institutional Review Board
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention To Treat (Population)
IWG-MRT/ELN	International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment/European Leukemia Net
IXRS	Interactive Web Response System (interaktives Web-Response-System)
JAK	Januskinase
JAKi	Janus-assoziierte Kinase-Inhibitor
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LCM	Left Costal Margin (linker Rippenbogen)
LFS	Leukemia-free survival (leukämiefreies Überleben)
LOCF	Last Observation Carried Forward
LS MD	Least-Square Mean Difference
m ²	Quadratmeter
Max	Maximum
mcl	Mikroliter
MCS	Mental Component Summary (mentaler Summenscore)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MF	Myelofibrose
MF-8D	Myelofibrosis-8-Dimension
MFSAF	Myelofibrosis Symptom Assessment Form
MFSAF v4.0 TSS	Myelofibrosis Symptom Assessment Form Version 4.0 Total Symptom Score
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference (minimaler relevanter Unterschied)
Min	Minimum
mITT	Modified Intention To Treat (Population)

ml	Milliliter
MMB	Momelotinib
mMPN-SAF TSS	Modifizierter MPN-SAF TSS
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MPN	Myeloproliferative Neoplasm (myeloproliferative Neoplasie)
MPN-SAF	Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form
mPP	Modified Per Protocol (Population)
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
mSAF	Modified Safety (Population)
MSS	Mean Symptom Score
MST	MedDRA Search Terms
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n	Anzahl
N	Gesamtanzahl
NA	Not Available (nicht verfügbar)
NC	Not Computable (nicht berechenbar)
NCI	National Cancer Institute
NCT	National Clinical Trial
NE	Not Evaluable (nicht auswertbar), Not Estimable (nicht schätzbar)
ng	Nanogramm
OATP	Organo-Anion-Transporter
OLP	Open-Label-Phase
OR	Odds Ratio
ORR	Overall Response Rate (Rate des Gesamtansprechens)
PCS	Physical Component Summary (körperlicher Summenscore)
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PK	Pharmakokinetik
PMF	Primäre Myelofibrose
Post-ET-MF	Myelofibrose nach essentieller Thrombozythämie
Post-PV-MF	Myelofibrose nach Polycythaemia Vera

PP	Per Protocol (Population)
PR	Partial Remission (partiell es Ansprechen)
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PROs	Patient-Reported Outcomes (Patienten-berichtete Endpunkte)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PV	Polycythaemia Vera
Q	Quartil
QD	Quaque die (einmal t ä gliche Einnahme)
QTc	QT-Strecke, korrigiert (Herzrhythmus)
RBC	Red Blood Cells (Erythrozyten)
RBC-TI	Red Blood Cell Transfusion Independent / Independence / Independence / Independence (RBC-Transfusionsunabh ä ngigkeit / RBC-transfusionsunabh ä ngig)
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte, kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko
RR-TD	Transfusion-Dependent Response Rate (Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsabh ä ngigkeit)
RR-TI	Transfusion-Independent Response Rate (Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabh ä ngigkeit)
RT	Randomized Treatment
RUX	Ruxolitinib
SAP	Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SF-36 v2	Short Form Questionnaire-36 Version 2
SGB V	Sozialgesetzbuch F ü nftes Buch
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalessigs ä ure-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
SMD	Standardised Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz)
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SRR	Splenic Response Rate (Milzansprechr ä te)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TD	Transfusion Dependence / Dependent (Transfusionsabhängigkeit / transfusionsabhängig)
TEAE	Treatment Emergent Adverse Events
TF	Transfusion-free (Transfusionsfreiheit / transfusions-frei)
TI	Transfusion Independence / Independent (Transfusionsunabhängigkeit / transfusionsunabhängig)
TR	Transfusion Requiring (Transfusion erforderlich)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSS	Total Symptom Score
TTE	Time To Event
TtTI	Time to Transfusion Independence response (Zeit bis zur Transfusionsunabhängigkeit)
TtTSS	Time to Total Symptom Score response (Zeit bis zum Symptomansprechen)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
ULN	Upper Limit of Normal (obere Grenze der Norm)
VAS	Visuelle Analog-Skala
VerfO	Verfahrensordnung
VHP	Voluntary Harmonization Procedure
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Kurzzusammenfassung

Myelofibrose (MF) ist eine aggressive Form von Knochenmarkkrebs, die sich in Form von Splenomegalie, konstitutionellen Symptome und Zytopenien, insbesondere Anämie, äußert. Annähernd alle Patienten mit MF entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung eine Anämie, davon 60% der Patienten bereits innerhalb eines Jahres nach der Diagnosestellung. Für Patienten mit MF und Anämie gibt es nur eingeschränkte Therapieoptionen. Die derzeit zur Behandlung der MF zugelassenen JAK-Inhibitoren (JAKi) können zudem eine bestehende Anämie verstärken, worauf Dosisreduktionen – ihrerseits verbunden mit dem Risiko für eine eingeschränkte Wirksamkeit des JAKi gegen die übrigen MF-Symptome – und/oder zusätzliche Therapien wie Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten (für eine harmonisierte Darstellung im Dossier als Red Blood Cells (RBC)-Transfusionen bezeichnet) notwendig werden können. Patientenindividuell können diese Transfusionen eine erhebliche Belastung darstellen und mit dem Risiko für nachgelagerte Komplikationen einhergehen.

Momelotinib ist der erste zugelassene JAKi, der alle drei Ausprägungen der MF therapeutisch adressieren kann und über drei Phase-III-Studien hinweg eine Verbesserung von Splenomegalie, konstitutionellen Symptomen und Anämieparametern gezeigt hat.

Fragestellung

Der Wirkstoff Momelotinib ist indiziert zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patienten¹ mit moderater bis schwerer Anämie, die an primärer Myelofibrose (PMF), Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose (Post-PV-MF) oder Post-Essentieller Thrombozythämie-Myelofibrose (Post-ET-MF) erkrankt sind, und die nicht mit einem JAKi vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden.

Momelotinib (Omjjara) wurde von der Europäischen Kommission am 25.01.2024 zugelassen und erhielt den Status eines Orphan Drugs [1; 2].

Aufgrund des Orphan Drug-Status von Momelotinib gilt der Zusatznutzen gemäß § 35a (1) S. 10 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) und § 12 Verfahrensordnung (VerfO) bereits durch die Zulassung als belegt [3]. Grundsätzlich sind hierfür die zur Zulassung eingereichten Studien maßgeblich. Es müssen keine Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) erbracht werden.

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

Ziel des vorliegenden Nutzenbewertungsdossiers ist es, das Ausmaß des Zusatznutzens von Momelotinib für die folgenden Patientengruppen in der Zielpopulation darzustellen und zu bewerten [4]:

- a) Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die an PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF erkrankt sind, und die **nicht mit einem JAKi vorbehandelt** sind; zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen (im Folgenden JAKi-naive Patienten)
- b) Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die an PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF erkrankt sind, und die **mit Ruxolitinib behandelt wurden**; zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen (im Folgenden Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten)

Datenquellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Momelotinib in der o.g. Indikation legt GlaxoSmithKline (GSK) die Ergebnisse der zur Zulassung eingereichten Studien SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2 und MOMENTUM vor (Tabelle 4-1).

Eine bibliografische Literaturrecherche und eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern (siehe 4.3.1.1) identifizierten keine weiteren Studien. Die Phase-II-Studie GS-US-352-1672 wurde ebenfalls zur Zulassung eingereicht, auf eine Darstellung der Studienergebnisse wird im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier jedoch verzichtet, da es sich um eine einarmige Open-Label-Studie handelt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Identifikation relevanter randomisierter kontrollierter Studien (randomized controlled trials, RCTs) wurden die in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen.

Tabelle 4-1: Überblick des Studienprogramms zu Momelotinib

Studie	Anzahl randomisierter Patienten	JAKi-Behandlung vor Screening	Dauer der JAKi-Behandlung vor Randomisierung (dossierrelevante Population)	Anteil an Patienten mit Baseline-Hb-Wert <10 g/dl (dossierrelevante Population)
SIMPLIFY-1	432	nein	-	180 (41.7%)
SIMPLIFY-2	156	ja ^a	Median: 42.86 Wochen ^b	105 (67.3%)
MOMENTUM	195	ja ^c	Median: 98.57 Wochen	195 (100%) ^d

Im gesamten Modul 4 wird zur Trennung der Dezimalstellen ein Punkt “.” verwendet (englische Schreibweise).

a: Bei der Studie SIMPLIFY-2 fand eine Vorbehandlung mit dem JAKi Ruxolitinib statt.

b: Für 12.4% (9.1% im MMB-Arm und 17.9% im RUX-Arm) der Patienten der bewertungsrelevanten Population in der Studie SIMPLIFY-2, wurden keine Informationen zu Beginn/Dauer der vorangegangenen RUX-Behandlung zur Baseline erfasst; eine erfolgte RUX-Vorbehandlung wurde von den Prüfern bestätigt. Diese Patienten wurden in der Darstellung dieses Werts nicht berücksichtigt.

c: Bei der Studie MOMENTUM fand eine Vorbehandlung mit den JAKi Ruxolitinib und Fedratinib statt. Dabei hatten alle eingeschlossenen Patienten eine vorangegangene Therapie mit Ruxolitinib und 9 Patienten (4.6%) ebenfalls eine Therapie mit Fedratinib.

d: Gemäß den Einschlusskriterien weisen alle Patienten einen Baseline-Hb-Wert <10 g/dl auf. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: [5-9]

Um das Ausmaß des Zusatznutzens von Momelotinib bestimmen zu können, werden für die bewertungsrelevanten Studien Patienten mit moderater bis schwerer Anämie für die Auswertung der patientenrelevanten Endpunkte herangezogen, d. h. nur randomisierte Patienten mit einem Baseline-Hämoglobin (Hb)-Wert <10 g/dl. Die Rationale für die Wahl dieses Schwellenwerts liegt darin begründet, dass gemäß den Kriterien der *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE) ein Hb-Wert <10 g/dl einer moderaten Anämie und ein Hb-Wert <8 g/dl einer schweren Anämie zuzuordnen ist [10]. Auf Basis der klinischen Praxis wird ein Hb-Wert <10 g/dl als Richtwert für eine behandlungsbedürftige Anämie allgemein anerkannt [11-16]. Die Unterschreitung eines Hb-Werts von 10 g/dl stellt somit ein relevantes Einschlusskriterium im Rahmen von Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit bei der Behandlung einer Anämie dar [17-21]. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) der Europäischen Arzneimittel Agentur (European Medicines Agency, EMA) definiert moderate bis schwere Anämie ebenfalls ab einem Hb-Wert <10 g/dl [22].

4.1.1 JAKi-naive Patienten

Bei der Studie SIMPLIFY-1 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie, zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von 200 mg Momelotinib (einmal täglich oral) gegenüber Ruxolitinib (zweimal täglich oral) mit einer patientenindividuellen Anfangsdosierung (20 mg, 15 mg, 10 mg oder 5 mg) bei Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die zuvor keine Behandlung mit einem JAKi erhalten haben. Im Hinblick auf die Behandlung der moderaten bis schweren Anämie konnten bei Bedarf weitere supportive Maßnahmen, d. h. bedarfsgerechter Einsatz von RBC-Transfusionen, in beiden Studienarmen durchgeführt werden. Die Studie umfasste eine 24-wöchige, randomisierte Behandlungsphase (im Folgenden RCT-Phase genannt) nach deren Abschluss die Patienten im Rahmen einer optionalen Open-Label-Phase (OLP; für eine harmonisierte Darstellung im Dossier als erweiterte Behandlungsphase (Extended Treatment, ET-Phase) bezeichnet) mit Momelotinib weiterbehandelt werden konnten. Es liegen Langzeitdaten von im Median 22,3 Monaten vor. Vor dem Hintergrund, dass in Deutschland bei bestehender Therapieindikation in der Erstlinie in den meisten Fällen Ruxolitinib als Therapiestandard eingesetzt wird, bildet diese Studie den derzeitigen deutschen Behandlungsstandard für JAKi-naive Patienten ab. So gibt es für diesen Wirkstoff bereits langjährige Erfahrungen, während der Wirkstoff Fedratinib erst seit 2021 verfügbar ist [23].

In der Studie SIMPLIFY-1 wiesen nicht alle eingeschlossenen Patienten eine moderate bis schwere Anämie auf. Daher werden im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier nur die für das o. g. Anwendungsgebiet relevante Teilpopulation der Intention to treat (ITT)-Population (Patienten mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline, modified ITT [mITT]-Population) sowie die relevante Teilpopulation der Safety-Population (modified Safety [mSAF]-Population) dargestellt.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Das Verzerrungspotenzial der für die Bewertung identifizierten und herangezogenen Studie wurde anhand der endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte beurteilt. Details zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der für die Bewertung herangezogenen Studie erfolgte anhand der Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements. Die Informationen zu den Kriterien wurden dem Studienbericht, statistischen Analyseplan (SAP) und den Studienprotokollen entnommen (siehe Anhang 4-E).

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens wird mit der Studie SIMPLIFY-1 eine RCT (Evidenzstufe 1b) herangezogen. Die Studie ist für die zu bewertende Indikation und die dossierrelevante Patientengruppe aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant und erlaubt eine valide Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Die Studienpopulation wird anhand demografischer und krankheitsspezifischer Faktoren beschrieben. Die herangezogene Studie erfasst patientenrelevante Endpunkte innerhalb der Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit (unerwünschte Ereignisse, UE). Die Patientenrelevanz der Endpunkte und Validität der Messinstrumente werden überprüft und diskutiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die nachfolgende Tabelle 4-2 beschreibt die patientenrelevanten Ergebnisse für die RCT-Phase der Studie SIMPLIFY-1 bei JAKi-naiven MF-Patienten mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline und Symptomen oder Splenomegalie zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens einer Momelotinib-Behandlung im Vergleich zu Ruxolitinib. Die Ergebnisse der ET-Phase der Studie SIMPLIFY-1 werden supportiv im Anhang 4-I dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-2: Ergebnisse der RCT-Phase der Studie SIMPLIFY-1 für JAKi-naive Patienten – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=86) vs. Ruxolitinib (N=94) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
SIMPLIFY-1		
Mortalität (mITT-Population ^{a)})		
Gesamtüberleben		
Gesamtüberleben	Anteil an verstorbenen Patienten, n (%): 5 (5.8%) vs. 1 (1.1%) Median (95% KI) (Monate): NE (5.68, NE) vs. NE (NE, NE) HR (adjustiert): 6.04 (0.69, 53.18); 0.080	-
Morbidität (mITT-Population ^{a)})		
Leukämische Transformation		
Zeit bis zur leukämischen Transformation	Anteil an Patienten mit leukämischer Transformation, n (%): 1 (1.2%) vs. 0 Median (95% KI) (Monate): NE (NE, NE) vs. NE (NE, NE) HR (adjustiert): >999.99 (0.00, NE); 0.14	-
Milz- und Symptomansprechen		
<i>Milzansprechen</i>		
Milzansprechrage zu Woche 24	Responder, n (%): 27 (31.4%) vs. 31 (33.0%) Inverses RR (adjustiert): 1.00 (0.65, 1.52); 0.98	-
<i>Symptomansprechen mittels MPN-SAF</i>		
Responderanalyse zum MPN-SAF Mean Symptom Score zu Woche 24 - Ansprechen definiert als Verbesserung des MSS27 um ≥15% der Skalenspannweite	Responder, n (%): 18 (20.9%) vs. 19 (20.2%) Inverses RR (adjustiert): 1.03 (0.60, 1.77); 0.91	-
<i>Symptomansprechen mittels mMPN-SAF TSS</i>		
Responderanalyse zum Symptomansprechen mittels TSS zu	MMB (N=84) vs. RUX (N=93) Responder, n (%): 21 (25.0%) vs. 33 (35.5%)	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=86) vs. Ruxolitinib (N=94) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
SIMPLIFY-1		
Woche 24 – Ansprechen definiert als Reduktion des TSS um $\geq 50\%$ vom Baseline-Wert	Inverses RR (adjustiert): 1.47 (0.93, 2.32); 0.098	
Zeit bis zum Symptomansprechen mittels TSS – Ansprechen definiert als Reduktion des TSS um $\geq 50\%$ vom Baseline-Wert	<i>Anteil an Patienten mit Symptomansprechen, n (%):</i> 32 (37.2%) vs. 39 (41.5%) <i>Median (95% KI) (Wochen):</i> NE (20.14, NE) vs. NE (23.71, NE) Inverses HR (adjustiert): 1.13 (0.71, 1.82); 0.66	-
<i>Fatigue mittels BFI</i>		
Responderanalyse: Verbesserung des BFI um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 24	<i>Responder, n (%):</i> 21 (24.4%) vs. 26 (27.7%) Inverses RR (unadjustiert)^b: 1.13 (0.69, 1.86); 0.62	-
Responderanalyse: Verschlechterung des BFI um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 24	<i>Responder, n (%):</i> 7 (8.1%) vs. 4 (4.3%) RR (adjustiert): 1.80 (0.55, 5.88); 0.33	-
Transfusionsbezogene Endpunkte		
<i>Transfusionsunabhängigkeit</i>		
Anteil an Patienten ohne RBC-Transfusion und ohne Hb-Wert < 8 g/dl für 24 Wochen (während der RCT-Phase)	<i>Responder, n (%):</i> 29 (33.7%) vs. 16 (17.0%) Inverses RR (adjustiert): 0.44 (0.26, 0.73); 0.002	erheblich
Anteil an Patienten ohne RBC-Transfusion für 24 Wochen (während der RCT-Phase)	<i>Responder, n (%):</i> 33 (38.4%) vs. 19 (20.2%) Inverses RR (adjustiert): 0.47 (0.30, 0.75); 0.001	beträchtlich
Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit ^c zu Woche 24	<i>Responder, n (%):</i> 40 (46.5%) vs. 25 (26.6%) Inverses RR (adjustiert): 0.53 (0.35, 0.78); 0.001	beträchtlich
Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit ^c zu Woche 24 für Patienten der mITT, die zu Baseline TD waren	MMB (N=49) vs. RUX (N=43) <i>Responder, n (%):</i> 16 (32.7%) vs. 8 (18.6%) Inverses RR (adjustiert): 0.56 (0.27, 1.18); 0.13	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=86) vs. Ruxolitinib (N=94) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
SIMPLIFY-1		
Zeit bis zur RBC-Transfusionsunabhängigkeit	Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit, n (%): 47 (54.7%) vs. 31 (33.0%) Median (95% KI) (Wochen): 14.29 (12.14, 23.57) vs. NE (NE, NE) Inverses HR (adjustiert): 0.31 (0.19, 0.50); <0.001	erheblich
<i>Transfusionsabhängigkeit</i>		
Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsabhängigkeit ^d zu Woche 24	Anzahl an Patienten, die TD sind, n (%): 41 (47.7%) vs. 58 (61.7%) RR (adjustiert): 0.74 (0.57, 0.96); 0.024	gering
<i>Sonstige transfusionsbezogene Analysen</i>		
Zeit bis zur ersten RBC-Transfusion	Anteil an Patienten mit erster RBC-Transfusionseinheit, n (%): 48 (55.8%) vs. 74 (78.7%) Median (95% KI) (Wochen): 10.14 (5.14, NE) vs. 4.71 (4.14, 6.29) HR (adjustiert): 0.56 (0.39, 0.81); 0.003	beträchtlich
Zeit bis zur dritten RBC-Transfusion (ergänzend dargestellt)	Anteil an Patienten mit dritter RBC-Transfusionseinheit, n (%): 34 (39.5%) vs. 70 (74.5%) Median (95% KI) (Wochen): NE (14.71, NE) vs. 8.21 (6.57, 10.14) HR (adjustiert): 0.36 (0.24, 0.55); <0.001	erheblich
Zeit bis zur fünften RBC-Transfusion (ergänzend dargestellt)	Anteil an Patienten mit fünfter RBC-Transfusionseinheit, n (%): 27 (31.4%) vs. 55 (58.5%) Median (95% KI) (Wochen): NE (NE, NE) vs. 14.14 (10.29, NE) HR (adjustiert): 0.41 (0.25, 0.65); <0.001	erheblich
Patient Global Impression of Change (PGIC)		
Responderanalyse: positive Responder (definiert als Patienten mit jeglicher Symptomverbesserung, also „ganz erheblich verbessert“, „deutlich verbessert“ oder „geringfügig verbessert“) zu Woche 24	Responder, n (%): 55 (64.0%) vs. 70 (74.5%) Inverses RR (adjustiert): 1.19 (0.97, 1.44); 0.088	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=86) vs. Ruxolitinib (N=94) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
SIMPLIFY-1		
Responderanalyse: negative Responder (definiert als Patienten mit jeglicher Symptomverschlechterung, also „ganz erheblich verschlechtert“, „deutlich verschlechtert“ oder „geringfügig verschlechtert“) zu Woche 24	Responder, n (%): 5 (5.8%) vs. 5 (5.3%) RR (unadjustiert)^b : 1.09 (0.33, 3.65); 0.88	-
EQ 5D-VAS		
Responderanalyse: Verbesserung im EQ 5D-VAS-Score um ≥15% der Skalenspannweite zu Woche 24	Responder, n (%): 20 (23.3%) vs. 21 (22.3%) Inverses RR (unadjustiert)^b : 0.96 (0.56, 1.65); 0.88	-
Responderanalyse: Verschlechterung im EQ 5D-VAS-Score um ≥15% der Skalenspannweite zu Woche 24	Responder, n (%): 6 (7.0%) vs. 8 (8.5%) RR (unadjustiert)^b : 0.82 (0.30, 2.27); 0.70	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mITT-Population^a)		
Short Form Questionnaire-36 Version 2 (SF-36 v2)^e		
Responderanalyse: Verbesserung des PCS um ≥15% der Skalenspannweite zu Woche 24	Responder, n (%): 13 (15.1%) vs. 9 (9.6%) Inverses RR (adjustiert) : 0.67 (0.30, 1.48); 0.32	-
Responderanalyse: Verschlechterung des PCS um ≥15% der Skalenspannweite zu Woche 24	Responder, n (%): 2 (2.3%) vs. 5 (5.3%) RR (unadjustiert)^b : 0.44 (0.09, 2.20); 0.31	-
Responderanalyse: Verbesserung des MCS um ≥15% der Skalenspannweite zu Woche 24	Responder, n (%): 6 (7.0%) vs. 10 (10.6%) Inverses RR (unadjustiert)^b : 1.52 (0.58, 4.02); 0.39	-
Responderanalyse: Verschlechterung des MCS um ≥15% der Skalenspannweite zu Woche 24	Responder, n (%): 4 (4.7%) vs. 5 (5.3%) RR (unadjustiert)^b : 0.87 (0.24, 3.15); 0.84	-
Sicherheit (mSAF-Population^f)		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=86) vs. Ruxolitinib (N=94) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
SIMPLIFY-1		
Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad)	Anzahl an Patienten mit UE, n (%): 81 (94.2%) vs. 91 (96.8%) RR (unadjustiert): 0.97 (0.91, 1.04); 0.40	-
Gesamtrate UE ≤ Grad 2	Anzahl an Patienten mit UE ≤ Grad 2, n (%): 77 (89.5%) vs. 90 (95.7%) RR (unadjustiert): 0.94 (0.86, 1.02); 0.12	-
Gesamtrate UE ≥ Grad 3	Anzahl an Patienten mit UE ≥ Grad 3, n (%): 42 (48.8%) vs. 52 (55.3%) RR (unadjustiert): 0.88 (0.67, 1.17); 0.39	-
Gesamtrate SUE	Anzahl an Patienten mit SUE, n (%): 26 (30.2%) vs. 23 (24.5%) RR (unadjustiert): 1.24 (0.77, 1.99); 0.39	-
Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UE	Anzahl an Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE, n (%): 17 (19.8%) vs. 5 (5.3%) RR (unadjustiert): 3.72 (1.43, 9.64); 0.007	-
Gesamtrate UESI (jeglicher Schweregrad)	Anzahl an Patienten mit UESI (jeglicher Schweregrad), n (%): 79 (91.9%) vs. 88 (93.6%) RR (unadjustiert): 0.98 (0.90, 1.07); 0.65	-
Gesamtrate UESI ≤ Grad 2	Anzahl an Patienten mit UESI ≤ Grad 2, n (%): 76 (88.4%) vs. 87 (92.6%) RR (unadjustiert): 0.95 (0.87, 1.05); 0.34	-
Gesamtrate UESI ≥ Grad 3	Anzahl an Patienten mit UESI ≥ Grad 3, n (%): 33 (38.4%) vs. 26 (27.7%) RR (unadjustiert): 1.39 (0.91, 2.12); 0.13	-
Gesamtrate schwerwiegende UESI	Anzahl an Patienten mit schwerwiegenden UESI, n (%): 24 (27.9%) vs. 19 (20.2%) RR (unadjustiert): 1.38 (0.82, 2.34); 0.23	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=86) vs. Ruxolitinib (N=94) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
SIMPLIFY-1		
<p>Im gesamten Modul 4 wird zur Trennung der Dezimalstellen ein Punkt “.” verwendet (englische Schreibweise). Bei OR, RR und HR sollte ein Nutzen zugunsten der Studienbehandlung immer einem Risiko oder einer Ratio unter 1 entsprechen. Daher werden im gesamten Modul 4 für binäre Endpunkte bzw. Ereigniszeitanalysen mit einem positiven Ergebnis das inverse RR sowie das inverse OR bzw. das inverse HR angegeben.</p> <p>a: Die mITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline</p> <p>b: Wenn bei adjustierten Analysen (Wirksamkeitsendpunkte) des relativen Risikos keine Ergebnisse berechnet werden können, weil das modifizierte Poisson-Regressionsmodell nicht konvergiert und diese Werte als NE dargestellt werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3), wird das unadjustierte relative Risiko zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>c: Transfusionsunabhängigkeit (Transfusion Independence, TI) wird definiert als: keine RBC-Transfusionen und Hämoglobinlevel nicht <8 g/dl in den vorangegangenen 12 Wochen. Fälle, die mit klinisch manifesten Blutungen einhergehen werden ausgeschlossen.</p> <p>d: Transfusionsabhängigkeit (Transfusion Dependence, TD) wird definiert als: mindestens 4 Einheiten an RBC-Transfusionen oder Hämoglobinlevel <8 g/dl in den vorangegangenen 8 Wochen. Fälle, die mit klinisch manifesten Blutungen einhergehen werden ausgeschlossen.</p> <p>e: Beim SF36 v2 zeigt sich bei der Responderanalyse Verschlechterung der Domäne „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ um ≥15% der Skalenspannweite zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil für Momelotinib (RR=0.25 (0.07, 0.86); p=0.027).</p> <p>f: Die mSAF-Population umfasst alle randomisierten Patienten mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline, die mindestens eine Dosis eines randomisierten Studienmedikaments erhalten haben.</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>		

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Momelotinib zur Behandlung von JAKi-naiven Patienten mit moderater bis schwerer Anämie im Vergleich zu Ruxolitinib wurde anhand der relevanten Teilpopulation (Patienten mit Hb-Wert zu Baseline <10 g/dl, mITT, mSAF) der bewertungsrelevanten Zulassungsstudie SIMPLIFY-1 untersucht.

Hierbei wurden patientenrelevante Endpunkte innerhalb der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit (UE) analysiert. Die zugrundeliegende Evidenz beruht auf einer RCT (Evidenzstufe 1b) mit geringem Verzerrungspotenzial und ist somit belastbar.

So zeigten sich in der Studie SIMPLIFY-1 bei den folgenden patientenrelevanten Endpunkten statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0.05$) zugunsten von Momelotinib im Vergleich zu Ruxolitinib:

Morbidität

- Transfusionsunabhängigkeit
 - Anteil an Patienten ohne RBC-Transfusion und ohne Hb-Wert <8 g/dl für 24 Wochen (während der RCT-Phase)
 - Anteil an Patienten ohne RBC-Transfusion für 24 Wochen (während der RCT-Phase)
 - Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24
 - Zeit bis zur RBC-Transfusionsunabhängigkeit
- Transfusionsabhängigkeit
 - Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsabhängigkeit zu Woche 24
- Sonstige transfusionsbezogene Analysen
 - Zeit bis zur ersten RBC-Transfusion
 - Zeit bis zur dritten RBC-Transfusion (ergänzend dargestellt)
 - Zeit bis zur fünften RBC-Transfusion (ergänzend dargestellt)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- SF-36 v2 Domäne „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ (Verschlechterung, Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24

Die JAKi-naiven Patienten mit moderater bis schwerer Anämie profitierten folglich von der Therapie mit Momelotinib gegenüber Ruxolitinib insbesondere hinsichtlich eines signifikant reduzierten Transfusionsbedarfs bei vergleichbaren Milzansprechraten. Gleichzeitig zeigt sich die Wirksamkeit von Momelotinib auch hinsichtlich des Symptomansprechens. Dies ist besonders deswegen von Relevanz, da krankheitsbedingte Splenomegalie oder konstitutionelle Symptome und Anämie – häufig einhergehend mit weiteren Zytopenien – die klinischen Hauptmerkmale der MF bilden [24].

Insgesamt 38% aller Patienten mit MF weisen zum Zeitpunkt ihrer Diagnose einen Hämoglobin (Hb)-Wert <10 g/dl auf und sind somit bereits anämisch; annähernd alle Patienten entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung eine Anämie und in der Folge eine Transfusionsabhängigkeit [25-30]. Anämie und Transfusionsabhängigkeit stellen unabhängige Indikatoren für eine schlechte Prognose dar und korrelieren invers mit der Lebensqualität und dem Gesamtüberleben [31]. Da sowohl die Anämie selbst als auch die mit der Anämie verbundenen RBC-Transfusionen und deren Nebenwirkungen und Folgekomplikationen zu einer relevanten Belastung der Patienten führen [32; 33], ist die spezifische Behandlung der Anämie und in der Folge (langfristige) Vermeidung regelhafter RBC-Transfusionen ein wichtiges Therapieziel bei MF.

In der Studie SIMPLIFY-1 benötigten insgesamt 33.7% der Patienten im Momelotinib-Arm *für einen Zeitraum von 24 Wochen* keine RBC-Transfusion und wiesen gleichzeitig in diesem Zeitraum *keinen* Hb-Wert <8 g/dl auf; im Ruxolitinib-Arm traf dies nur für 17.0% der Patienten zu (inverses relatives Risiko [RR]=0.44 (0.26, 0.73); $p=0.002$). Dieser Behandlungsvorteil für Momelotinib zeigt sich ebenfalls, wenn man nur den Anteil an Patienten *ohne* RBC-Transfusion für 24 Wochen betrachtet (inverses RR=0.47 (0.30, 0.75); $p=0.001$).

Zudem wurde in der Studie SIMPLIFY-1 die Transfusionsunabhängigkeit auch als alleinstehender Endpunkt definiert, nämlich als keine RBC-Transfusionen und kein Hb-Wert <8 g/dl *in den vorangegangenen 12 Wochen*. Ungefähr die Hälfte aller Patienten unter Momelotinib erreichte eine RBC-Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24 ($n = 40$; 46.5%); im Ruxolitinib-Arm waren es nur 26.6% ($n = 25$; inverses RR=0.53 (0.35, 0.78); $p=0.001$). Ebenso erreichten die Patienten im Momelotinib-Arm die Transfusionsunabhängigkeit signifikant schneller als unter einer Behandlung mit Ruxolitinib (Inverses Hazard Ratio [HR]=0.31 (0.19, 0.50); $p<0.001$).

Diese langfristige Vermeidung regelhafter RBC-Transfusionen unter Momelotinib spiegelt sich ebenfalls in der signifikant verlängerten Zeit bis zur ersten (HR=0.56 (0.39, 0.81); $p=0.003$), dritten (HR=0.36 (0.24, 0.55); $p<0.001$) oder fünften (HR=0.41 (0.25, 0.65); $p<0.001$) RBC-Transfusion eines Patienten wider. Die mediane Zeit bis zur ersten RBC-Transfusion betrug im Momelotinib-Arm 10.14 Wochen (95% Konfidenzintervall [KI]: 5.14, NE) gegenüber 4.71 Wochen (95% KI: 4.14, 6.29) im Ruxolitinib-Arm.

Auch bei der Vermeidung einer Transfusionsabhängigkeit zeigen sich Vorteile für die Therapie mit Momelotinib. Transfusionsabhängigkeit wurde in der Studie SIMPLIFY-1 definiert als mindestens 4 Einheiten RBC-Transfusionen oder einen Hb-Wert <8 g/dl *in den vorangegangenen 8 Wochen* und wird ergänzend zur Transfusionsunabhängigkeit dargestellt.

Im Momelotinib-Arm waren zu Woche 24 insgesamt 47.7% der Patienten transfusionsabhängig (41 Patienten), im Ruxolitinib-Arm waren es 61.7% der Patienten (58 Patienten). Das Risiko, unter Therapie mit Momelotinib über 24 Wochen transfusionsabhängig zu sein, ist somit um 26% geringer als unter Therapie mit Ruxolitinib (RR=0.74 (0.57, 0.96); p=0.024). In der Gesamtschau zeigt sich in der transfusionsbezogenen Endpunktkategorie ein beträchtlicher Zusatznutzen von Momelotinib.

Konsistent zu den Ergebnissen in den Transfusionsendpunkten zeigen die Ergebnisse auch in der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung, dass unter der Therapie mit Momelotinib das Risiko der durch den Patienten berichteten Verschlechterung der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung zu Woche 24, gemessen anhand des Short Form Questionnaire-36 Version 2 (SF-36 v2), um 75% geringer war als unter der Behandlung mit Ruxolitinib (RR=0.25 (0.07, 0.86); p=0.027).

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

Zwar brachen 17 (19.8%) in den Momelotinib-Arm randomisierte Patienten der bewertungsrelevanten Studienpopulation die Behandlung während der doppelblinden Behandlungsphase aufgrund von UE ab, im Ruxolitinib-Arm waren es 5 Patienten (5.3%) (RR=3.72 (1.43, 9.64); p=0.007). Es ist jedoch anzumerken, dass gemäß Studienprotokoll die Dosis von Momelotinib und Ruxolitinib beim Auftreten von UE schrittweise reduziert oder ausgeschlichen und abgesetzt werden konnte – hierbei konnte die Dosis von Ruxolitinib häufiger angepasst werden als von Momelotinib, bevor die Behandlung unterbrochen werden musste oder ein Therapieabbruch erfolgte. In der Studienpopulation der Studie SIMPLIFY-1 wurde bei mehr als doppelt so vielen Patienten, die in den Ruxolitinib-Arm randomisiert wurden, als bei Patienten, die mit Momelotinib behandelt wurden, die Dosis der Studienmedikation reduziert oder die Therapie unterbrochen (56.0% versus 26.2%) [5]. Die im Studienprotokoll festgelegten Bestimmungen zur Dosismodifikation könnten somit zu einem höheren Anteil an Dosisreduktionen im Ruxolitinib-Arm und in der Folge geringeren Anteil an Therapieabbrüchen unter Therapie mit Ruxolitinib geführt haben [22].

Ausmaß des Zusatznutzens: JAKi-naive Patienten

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

4.1.2 Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten

SIMPLIFY-2

Die Studie SIMPLIFY-2 ist eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Ermittlung der Wirksamkeit und Sicherheit von Momelotinib im Vergleich zur „Best available therapy“ (BAT; beste verfügbare Therapie) bei Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit vorangegangener Ruxolitinib-Therapie, die unter Ruxolitinib transfusionsbedürftig waren oder eine schwere (\geq Grad 3) Thrombozytopenie, Anämie oder Blutung einhergehend mit reduzierter Dosis von Ruxolitinib entwickelt haben. Die Patienten, die in den Momelotinib-Arm randomisiert wurden, erhielten den Wirkstoff als Tablette in einer Anfangsdosierung von 200 mg zur Einnahme einmal täglich. Die Patienten im BAT-Behandlungsarm erhielten eine patientenindividuelle Behandlung nach Maßgabe des Prüfarztes und in Übereinstimmung mit dem Behandlungsstandard. Die Therapie im Rahmen der BAT konnte während der Studie jederzeit geändert werden.

Die eingeschlossenen Patienten wurden bereits mit dem JAKi Ruxolitinib therapiert und die meisten Patienten (88.5%), die in den Vergleichsarm randomisiert worden waren, erhielten trotz der mit der vorangegangenen Behandlung assoziierten Toxizitäten wie Anämie und/oder Thrombozytopenie gemäß patientenindividueller Prüfarzentscheidung weiterhin Ruxolitinib als beste verfügbare Therapie. Dieses Vorgehen ist aus Mangel an Alternativen auch aktuell eine häufig eingesetzte Strategie in der Therapiefortführung nach Ruxolitinib-Vortherapie. Hierbei wird die Behandlung mit Ruxolitinib trotz hämatologischer Komplikationen nach einer Dosisanpassung und/oder einer Therapieunterbrechung fortgesetzt („Re-Challenge“) [34-36]. Somit spiegelt die Behandlung mit Ruxolitinib als BAT auch bei Ruxolitinib-vorbehandelten Patienten einen gängigen Therapiestandard zur spezifischen Behandlung der MF wider und ermöglicht die Untersuchung des Nutzens einer Therapieumstellung zu Momelotinib.

Im Rahmen eines früheren Verfahrens wurde die Frage, ab welchem Zeitpunkt von einem Ruxolitinib-Versagen oder fehlenden Ansprechen auf Ruxolitinib auszugehen ist, aus klinischer Sicht erörtert. Gemäß der Fachinformation von Ruxolitinib sollte die Behandlung nach 6 Monaten beendet werden, falls es zu keiner Reduktion der Milzgröße oder Verbesserung der Symptome seit dem Beginn der Therapie gekommen ist [37]. Auch nach Einschätzung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) liegt ein Versagen einer Ruxolitinib-Therapie vor, wenn eine fehlende Verbesserung der Symptomatik oder ein fehlendes Ansprechen innerhalb von 6 Monaten ab Behandlungsbeginn oder eine (möglicherweise bereits früher eintretende) Intoleranz gegenüber Ruxolitinib auftritt [4]. In der klinischen Praxis erfolgt eine Therapieumstellung allerdings häufig schon früher, beispielsweise nach drei Monaten, wenn kein ausreichendes Ansprechen mit Ruxolitinib erreicht wird oder Unverträglichkeiten oder schwerwiegende Ereignisse auftreten [38]. Da eine Therapieumstellung damit auch zu einem früheren Zeitpunkt vorteilhaft sein kann, sollten die aus der Fachinformation von Ruxolitinib hervorgehenden sechs Monate als maximale Obergrenze für einen Therapieversuch gesehen werden. Eine Therapieumstellung sollte außerdem von weiteren Faktoren abhängig gemacht werden, da es keine formale Definition eines „JAKi-Versagens“ oder fehlenden Ansprechens gibt und die Krankheit bei den Patienten auf unterschiedliche Weise fortschreiten kann.

Beispielsweise sollte bei der Beurteilung des Therapieerfolgs von Ruxolitinib nicht nur die Therapieresistenz oder das Ansprechen auf die Therapie bzw. der Verlust des ursprünglichen Ansprechens herangezogen werden, sondern auch das Auftreten von Zytopenien und der damit einhergehenden Dosisreduktionen, ein erhöhter Transfusionsbedarf und eine Verschlechterung der Lebensqualität [29]. Dies spiegelt sich ebenfalls im Patientenkollektiv der Studie SIMPLIFY-2 wider und stellt die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sicher.

Die Studie SIMPLIFY-2 umfasste eine 24 Wochen andauernde RCT-Phase, nach deren Abschluss die Patienten im Rahmen einer ET-Phase mit Momelotinib weiterbehandelt werden konnten (Langzeitdaten von im Median bis zu 14,16 Monaten). Für die Studie SIMPLIFY-2 wird die für das Anwendungsgebiet relevante Teilpopulation der ITT-Population dargestellt (Patienten mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline, mITT-Population, mSAF).

MOMENTUM

Bei der Studie MOMENTUM handelt es sich um eine internationale, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie zur Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von 200 mg Momelotinib (einmal täglich oral) gegenüber Danazol (600 mg Tagesgesamtdosis oral) bei Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die zuvor mit einem zugelassenen JAKi behandelt wurden. Dabei hatten alle eingeschlossenen Patienten eine vorangegangene Therapie mit Ruxolitinib und 9 Patienten (4.6%) ebenfalls eine Therapie mit Fedratinib. Die RCT-Phase umfasste 24 Wochen. Patienten, die den randomisierten Behandlungszeitraum abschlossen (inkl. von Patienten aus dem Vergleichsarm, die die Behandlung mit Danazol aufgrund einer Progression der Milzerkrankung oder aus anderen Gründen vorzeitig abgebrochen, aber die geplanten Untersuchungen bis Woche 24 abgeschlossen haben), konnten in eine optionale ET-Phase aufgenommen und mit Momelotinib weiterbehandelt werden (Langzeitdaten von im Median bis zu 7,67 Monaten). Die Studie wurde vom Sponsor beendet, nachdem alle Patienten mindestens 24 Wochen der ET-Phase oder das Sicherheit-Follow-up beendet hatten. Die Patienten erhielten die Möglichkeit an der Extended Access Studie SRA-MMB-4365 teilzunehmen und weiterhin mit Momelotinib behandelt zu werden sowie am Überlebens-Follow-up teilzunehmen. Für die Studie MOMENTUM wird die ITT- bzw. Safety-Population dargestellt, da gemäß den Einschlusskriterien der Studie alle Patienten der Studienpopulation einen Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline aufwiesen.

Der im Rahmen der MOMENTUM-Studie eingesetzte Komparator Danazol (Wirkstoffklasse der Androgene) wird international zur Verbesserung der Anämie bei Patienten mit fortgeschrittener MF eingesetzt. Auch im deutschen Versorgungskontext kann Danazol zur Behandlung der Anämie eingesetzt werden. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) empfiehlt nach Therapieversagen oder Unverträglichkeit der Wirkstoffe Ruxolitinib und/oder Fedratinib – alternativ oder ergänzend zur JAKi-Therapie – eine problemorientierte Strategie zur Symptomkontrolle, worunter auch eine Therapie mit Danazol gezählt wird. [23; 39]. Die Wahl des Gonadorelin-Antagonisten Danazol als Komparator wurde von der CHMP unterstützt, da der Schwerpunkt der Entwicklung von Momelotinib auf der Wirkung auf die Anämie lag [22].

Sowohl bei der Studie SIMPLIFY-2 als auch bei der Studie MOMENTUM konnte bei Bedarf eine Behandlung der moderaten bis schweren Anämie in beiden Studienarmen durchgeführt werden. Diese Behandlung erfolgte durch supportive Maßnahmen (d. h. bedarfsgerechter Einsatz von RBC-Transfusionen).

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Das Verzerrungspotenzial der für die Bewertung identifizierten und herangezogenen Studien wurde anhand der endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte beurteilt. Details zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der für die Bewertung herangezogenen Studien erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT-Statements. Die Informationen zu den Kriterien wurden den Studienberichten, Studienprotokollen und den statistischen Analyseplänen entnommen (siehe Anhang 4-E).

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden mit den Studien SIMPLIFY-2 und MOMENTUM zwei RCTs (Evidenzstufe 1b) herangezogen. Die Studien sind für die zu bewertende Indikation und die dossierrelevante Patientengruppe aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant.

Die Studienpopulation wird anhand demografischer und krankheitsspezifischer Faktoren beschrieben. Die herangezogenen Studien erfassen – wie in Abschnitt 4.2.5.2 erläutert – patientenrelevante Endpunkte innerhalb der Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit (UE). Die Patientenrelevanz der Endpunkte und Validität der Messinstrumente werden überprüft und diskutiert.

Die Aussagekraft der eingeschlossenen Studien ist aufgrund der Konsistenz der Ergebnisse als hoch einzuschätzen und damit für eine valide Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens geeignet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Wie in Modul 3 A (Abschnitt 3.2.2) ausführlich beschrieben, treten häufig hämatologische sowie nicht-hämatologische behandlungsbedingte Toxizitäten im Rahmen der Behandlung mit den bestehenden JAKi Ruxolitinib und Fedratinib auf. Diese gehen mit zusätzlichen Belastungen für die Patienten einher. Somit ergibt sich ein Bedarf für eine Therapieumstellung zu einer effektiven Behandlungsoption, die nicht nur die MF-spezifischen Hauptmerkmale (Splénomegalie und konstitutionelle Symptome), sondern auch Anämieparameter erfolgreich adressiert, ohne das Risiko behandlungsbedingter Toxizitäten zu erhöhen.

Die nachfolgenden Tabellen (Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4) beschreiben die patientenrelevanten Ergebnisse für die RCT-Phase der Studien SIMPLIFY-2 und MOMENTUM bei Ruxolitinib-vorbehandelten MF-Patienten mit moderater bis schwerer Anämie bzw. einem Hb-Wert

<10 g/dl zu Baseline und Symptomen oder Splenomegalie zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens einer Therapieumstellung zu Momelotinib.

Die Ergebnisse der ET-Phase der Studie SIMPLIFY-2 werden supportiv im Anhang 4-I dargestellt. Für die Studie MOMENTUM können die Daten der ET-Phase dem CSR Amendment 1 entnommen werden [8; 40].

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-3: Ergebnisse der RCT-Phase der Studie SIMPLIFY-2 für Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=66) vs. BAT (N=39) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
SIMPLIFY-2		
Mortalität (mITT-Population ^{a)})		
Gesamtüberleben		
Gesamtüberleben	Anteil an verstorbenen Patienten, n (%): 4 (6.1%) vs. 5 (12.8%) Median (95% KI) (Monate): NE (NE, NE) vs. NE (NE, NE) HR (adjustiert): 0.46 (0.12, 1.74); 0.29	-
Morbidität (mITT-Population ^{a)})		
Leukämische Transformation		
Zeit bis zur leukämischen Transformation	Anteil an Patienten mit leukämischer Transformation, n (%): 2 (3.0%) vs. 1 (2.6%) Median (95% KI) (Monate): NE (NE, NE) vs. NE (NE, NE) HR (adjustiert): 1.51 (0.13, 17.97); 0.67	-
Milz- und Symptomansprechen		
<i>Milzansprechen</i>		
Milzansprechrage zu Woche 24	Responder, n (%): 6 (9.1%) vs. 2 (5.1%) Inverses RR (adjustiert): 0.60 (0.12, 2.93); 0.53	-
<i>Symptomansprechen mittels MPN-SAF</i>		
Responderanalyse zum MPN-SAF Mean Symptom Score zu Woche 24 - Ansprechen definiert als Verbesserung des MSS27 um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite	Responder, n (%): 4 (6.1%) vs. 1 (2.6%) Inverses RR (adjustiert): 0.35 (0.04, 2.86); 0.33	-
<i>Symptomansprechen mittels mMPN-SAF TSS</i>		
Responderanalyse zum Symptomansprechen mittels TSS-	MMB (N=65) vs. BAT (N=38) Responder, n (%): 21 (32.3%) vs. 1 (2.6%)	erheblich

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=66) vs. BAT (N=39) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
SIMPLIFY-2		
Gesamtscore zu Woche 24 – Ansprechen definiert als Reduktion des TSS um $\geq 50\%$ vom Baseline-Wert	Inverses RR (adjustiert): 0.08 (0.01, 0.54); 0.010	
Zeit bis zum Symptomansprechen mittels TSS-Gesamtscore – Ansprechen definiert als Reduktion des TSS um $\geq 50\%$ vom Baseline-Wert	<i>Anteil an Patienten mit Symptomansprechen, n (%):</i> 27 (40.9%) vs. 4 (10.3%) <i>Median (95% KI) (Wochen):</i> 25.00 (16.14, NE) vs. NE (NE, NE) Inverses HR (adjustiert): 0.22 (0.08, 0.64); 0.002	erheblich
<i>Fatigue mittels BFI</i>		
Responderanalyse: Verbesserung des BFI um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 24	<i>Responder, n (%):</i> 6 (9.1%) vs. 1 (2.6%) Inverses RR (unadjustiert)^b: 0.28 (0.04, 2.26); 0.23	-
Responderanalyse: Verschlechterung des BFI um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 24	<i>Responder, n (%):</i> 6 (9.1%) vs. 3 (7.7%) RR (unadjustiert)^b: 1.18 (0.31, 4.46); 0.81	-
Transfusionsbezogene Endpunkte		
<i>Transfusionsunabhängigkeit</i>		
Anteil an Patienten ohne RBC-Transfusion und ohne Hb-Wert < 8 g/dl für 24 Wochen (während der RCT-Phase)	<i>Responder, n (%):</i> 12 (18.2%) vs. 3 (7.7%) Inverses RR (adjustiert): 0.36 (0.12, 1.07); 0.065	-
Anteil an Patienten ohne RBC-Transfusion für 24 Wochen (während der RCT-Phase)	<i>Responder, n (%):</i> 12 (18.2%) vs. 4 (10.3%) Inverses RR (adjustiert): 0.47 (0.19, 1.21); 0.12	-
Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit ^c zu Woche 24	<i>Responder, n (%):</i> 22 (33.3%) vs. 5 (12.8%) Inverses RR (adjustiert): 0.38 (0.17, 0.86); 0.021	beträchtlich
Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit ^c zu Woche 24 für Patienten der mITT, die zu Baseline TD waren	MMB (N=52) vs. BAT (N=25) <i>Responder, n (%):</i> 17 (32.7%) vs. 1 (4.0%) Inverses RR (adjustiert): 0.13 (0.02, 0.91); 0.040	gering

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=66) vs. BAT (N=39) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
SIMPLIFY-2		
Zeit bis zur RBC-Transfusionsunabhängigkeit ^d	Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit, n (%): 25 (37.9%) vs. 7 (17.9%) Median (95% KI) (Wochen): NE (19.29, NE) vs. NE (NE, NE) Inverses HR (adjustiert): 0.32 (0.13, 0.79); 0.012	beträchtlich
<i>Transfusionsabhängigkeit</i>		
Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsabhängigkeit zu Woche 24	Anzahl an Patienten, die TD sind, n (%): 39 (59.1%) vs. 28 (71.8%) RR (adjustiert): 0.85 (0.64, 1.12); 0.24	-
<i>Sonstige transfusionsbezogene Analysen</i>		
Zeit bis zur ersten RBC-Transfusion	Anteil an Patienten mit erster RBC-Transfusionseinheit, n (%): 53 (80.3%) vs. 33 (84.6%) Median (95% KI) (Wochen): 2.00 (1.29, 3.43) vs. 2.14 (1.43, 4.29) HR (adjustiert): 0.75 (0.47, 1.19); 0.27	-
Zeit bis zur dritten RBC-Transfusion (ergänzend dargestellt)	Anteil an Patienten mit dritter RBC-Transfusionseinheit, n (%): 43 (65.2%) vs. 31 (79.5%) Median (95% KI) (Wochen): 8.00 (5.29, 11.14) vs. 6.00 (4.14, 10.14) HR (adjustiert): 0.57 (0.35, 0.93); 0.066	-
Zeit bis zur fünften RBC-Transfusion (ergänzend dargestellt)	Anteil an Patienten mit fünfter RBC-Transfusionseinheit, n (%): 36 (54.5%) vs. 27 (69.2%) Median (95% KI) (Wochen): 14.71 (8.43, NE) vs. 9.86 (6.57, 16.00) HR (adjustiert): 0.58 (0.34, 0.97); 0.079	-
Patient Global Impression of Change (PGIC)		
Responderanalyse: positive Responder (definiert als Patienten mit jeglicher Symptomverbesserung, also „ganz erheblich verbessert“, „deutlich verbessert“ oder „geringfügig verbessert“) zu Woche 24	Responder, n (%): 35 (53.0%) vs. 10 (25.6%) Inverses RR (adjustiert): 0.51 (0.29, 0.89); 0.018	beträchtlich

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=66) vs. BAT (N=39) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
SIMPLIFY-2		
Responderanalyse: negative Responder (definiert als Patienten mit jeglicher Symptomverschlechterung, also „ganz erheblich verschlechtert“, „deutlich verschlechtert“ oder „geringfügig verschlechtert“) zu Woche 24	<i>Responder, n (%)</i> : 3 (4.5%) vs. 8 (20.5%) RR (unadjustiert)^b : 0.22 (0.06, 0.79); 0.020	beträchtlich
EQ 5D-VAS		
Responderanalyse: Verbesserung im EQ 5D-VAS-Score um ≥15% der Skalenspannweite zu Woche 24	<i>Responder, n (%)</i> : 9 (13.6%) vs. 6 (15.4%) Inverses RR (adjustiert) : 1.10 (0.41, 2.92); 0.85	-
Responderanalyse: Verschlechterung im EQ 5D-VAS-Score um ≥15% der Skalenspannweite zu Woche 24	<i>Responder, n (%)</i> : 5 (7.6%) vs. 2 (5.1%) RR (unadjustiert)^b : 1.48 (0.30, 7.25); 0.63	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mITT-Population^a)		
Short Form Questionnaire-36 Version 2 (SF-36 v2)^e		
Responderanalyse: Verbesserung des PCS um ≥15% der Skalenspannweite zu Woche 24	<i>Responder, n (%)</i> : 4 (6.1%) vs. 0 Inverses RR (unadjustiert)^b : 0.19 (0.01, 3.37); 0.26	-
Responderanalyse: Verschlechterung des PCS um ≥15% der Skalenspannweite zu Woche 24	<i>Responder, n (%)</i> : 2 (3.0%) vs. 1 (2.6%) RR (unadjustiert)^b : 1.18 (0.11, 12.61); 0.89	-
Responderanalyse: Verbesserung des MCS um ≥15% der Skalenspannweite	<i>Responder, n (%)</i> : 3 (4.5%) vs. 4 (10.3%) Inverses RR (adjustiert) : 1.81 (0.43, 7.62); 0.42	-
Responderanalyse: Verschlechterung des MCS um ≥15% der Skalenspannweite	<i>Responder, n (%)</i> : 3 (4.5%) vs. 3 (7.7%) RR (unadjustiert) : 0.59 (0.13, 2.79); 0.51	-
Sicherheit (mSAF-Population^f)		
Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad)	<i>Anzahl an Patienten mit UE, n (%)</i> : 66 (100.0%) vs. 35 (89.7%)	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=66) vs. BAT (N=39) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
SIMPLIFY-2		
	RR (unadjustiert): 1.12 (1.00, 1.25); 0.051	
Gesamtrate UE ≤ Grad 2	<i>Anzahl an Patienten mit UE ≤ Grad 2, n (%):</i> 64 (97.0%) vs. 34 (87.2%) RR (unadjustiert): 1.11 (0.98, 1.26); 0.10	-
Gesamtrate UE ≥ Grad 3	<i>Anzahl an Patienten mit UE ≥ Grad 3, n (%):</i> 40 (60.6%) vs. 18 (46.2%) RR (unadjustiert): 1.31 (0.89, 1.94); 0.17	-
Gesamtrate SUE	<i>Anzahl an Patienten mit SUE, n (%):</i> 23 (34.8%) vs. 9 (23.1%) RR (unadjustiert): 1.51 (0.78, 2.93); 0.22	-
Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UE	<i>Anzahl an Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE, n (%):</i> 14 (21.2%) vs. 1 (2.6%) RR (unadjustiert): 8.27 (1.13, 60.51); 0.037	-
Gesamtrate UESI (jeglicher Schweregrad)	<i>Anzahl an Patienten mit UESI (jeglicher Schweregrad), n (%):</i> 65 (98.5%) vs. 34 (87.2%) RR (unadjustiert): 1.13 (1.00, 1.28); 0.054	-
Gesamtrate UESI ≤ Grad 2	<i>Anzahl an Patienten mit UESI ≤ Grad 2, n (%):</i> 64 (97.0%) vs. 34 (87.2%) RR (unadjustiert): 1.11 (0.98, 1.26); 0.10	-
Gesamtrate UESI ≥ Grad 3	<i>Anzahl an Patienten mit UESI ≥ Grad 3, n (%):</i> 30 (45.5%) vs. 14 (35.9%) RR (unadjustiert): 1.27 (0.77, 2.08); 0.35	-
Gesamtrate schwerwiegende UESI	<i>Anzahl an Patienten mit schwerwiegenden UESI, n (%):</i> 21 (31.8%) vs. 9 (23.1%) RR (unadjustiert): 1.38 (0.70, 2.70); 0.35	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=66) vs. BAT (N=39) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
SIMPLIFY-2		
<p>Im gesamten Modul 4 wird zur Trennung der Dezimalstellen ein Punkt “.” verwendet (englische Schreibweise). Bei OR, RR und HR sollte ein Nutzen zugunsten der Studienbehandlung immer einem Risiko oder einer Ratio unter 1 entsprechen. Daher werden im gesamten Modul 4 für binäre Endpunkte bzw. Ereigniszeitanalysen mit einem positiven Ergebnis das inverse RR sowie das inverse OR bzw. das inverse HR angegeben.</p> <p>a: Die mITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline</p> <p>b: Wenn bei adjustierten Analysen (Wirksamkeitsendpunkte) des relativen Risikos keine Ergebnisse berechnet werden können, weil das modifizierte Poisson-Regressionsmodell nicht konvergiert und diese Werte als NE dargestellt werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3), wird das unadjustierte relative Risiko zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>c: Transfusionsunabhängigkeit (Transfusion Independence, TI) wird definiert als: keine RBC-Transfusionen und Hämoglobinlevel nicht <8 g/dl in den vorangegangenen 12 Wochen. Fälle, die mit klinisch manifesten Blutungen einhergehen werden ausgeschlossen.</p> <p>d: Transfusionsabhängigkeit (Transfusion Dependence, TD) wird definiert als: mindestens 4 Einheiten an RBC-Transfusionen oder Hämoglobinlevel <8 g/dl in den vorangegangenen 8 Wochen. Fälle, die mit klinisch manifesten Blutungen einhergehen werden ausgeschlossen.</p> <p>e: Beim SF36 v2 zeigt sich bei der Responderanalyse Verschlechterung der Domäne „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ um ≥15% der Skalenspannweite zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil für Momelotinib (RR=0.19 (0.04, 0.81); p=0.025).</p> <p>f: Die mSAF-Population umfasst alle randomisierten Patienten mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline, die mindestens eine Dosis eines randomisierten Studienmedikaments erhalten haben</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-4: Ergebnisse der RCT-Phase der Studie MOMENTUM für Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=130) vs. Danazol (N=65) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
MOMENTUM		
Mortalität (ITT-Population)		
Gesamtüberleben	Anteil an verstorbenen Patienten, n (%): 15 (11.5%) vs. 13 (20.0%) Median (95% KI) (Monate): NC (NC, NC) vs. NC (NC, NC) HR : 0.506 (0.238, 1.076); 0.0719	-
Morbidität (ITT-Population)		
Milz- und Symptomansprechen		
<i>Milzansprechen</i>		
Milzansprechrage zu Woche 24	Responder, n (%): 29 (22.3%) vs. 2 (3.1%) Inverses RR (adjustiert) : 0.15 (0.04, 0.58); 0.006	erheblich
Anteil an Patienten mit bestätigter Milzprogression	Responder, n (%): 2 (1.5%) vs. 6 (9.2%) RR (unadjustiert)^a : 0.17 (0.03, 0.80); 0.026	beträchtlich
<i>Symptomansprechen mittels MFSAF v4.0 TSS</i>		
Responderanalyse zum Symptomansprechen mittels TSS-Gesamtscore zu Woche 24 – Ansprechen definiert als Reduktion des TSS um $\geq 50\%$ vom Baseline-Wert	Responder, n (%): 32 (24.6%) vs. 6 (9.2%) Inverses RR (unadjustiert)^a : 0.38 (0.17, 0.85); 0.019	beträchtlich
Transfusionsbezogene Endpunkte		
<i>Transfusionsunabhängigkeit</i>		
Anteil an Patienten ohne transfundierte RBC-Einheiten während der 24-wöchigen RCT-Phase	Responder, n (%): 46 (35.4%) vs. 11 (16.9%) Inverses RR (unadjustiert)^a : 0.48 (0.27, 0.86); 0.014	beträchtlich
Anteil an Patienten mit	Responder, n (%): 39 (30.0%) vs. 13 (20.0%)	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=130) vs. Danazol (N=65) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
MOMENTUM		
Transfusionsunabhängigkeit ^b zu Woche 24	Inverses RR (adjustiert): 0.67 (0.40, 1.11); 0.12	
Anteil an Patienten mit Transfusionsunabhängigkeit ^b zu Woche 24 (Auswertung für Patienten der ITT, die zu Baseline TD waren)	MMB (N=63) vs. DAN (N=34) <i>Responder, n (%)</i> : 9 (14.3%) vs. 3 (8.8%) Inverses RR (unadjustiert)^a: 0.62 (0.18, 2.13); 0.45	-
<i>Sonstige transfusionsbezogene Analysen</i>		
Zeit bis zur ersten RBC-Transfusion	<i>Anteil an Patienten mit erster RBC-Transfusionseinheit, n (%)</i> : 84 (64.6%) vs. 54 (83.1%) <i>Median (95% KI) (Tage)</i> : 39.50 (22.00, 88.00) vs. 15.00 (7.00, 25.00) HR: 0.504 (0.348, 0.730); 0.0001	erheblich
Zeit bis zur dritten RBC-Transfusion (ergänzend dargestellt)	<i>Anteil an Patienten mit dritter RBC-Transfusionseinheit, n (%)</i> : 70 (53.8%) vs. 44 (67.7%) <i>Median (95% KI) (Tage)</i> : 106.0 (70.00, NC) vs. 52.00 (26.00, 85.00) HR: 0.452 (0.296, 0.688), 0.0002	erheblich
Zeit bis zur fünften RBC-Transfusion (ergänzend dargestellt)	<i>Anteil an Patienten mit fünfter RBC-Transfusionseinheit, n (%)</i> : 58 (44.6%) vs. 36 (55.4%) <i>Median (95% KI) (Tage)</i> : NC (112.0, NC) vs. 109.0 (65.00, NC) HR: 0.542 (0.347, 0.845); 0.0064	beträchtlich
Patient Global Impression of Change (PGIC)		
Responderanalyse des PGIC - Symptome: positive Responder (definiert als Patienten mit jeglicher Symptomverbesserung, also „stark verbessert“ oder „minimal verbessert“) zu Woche 24	<i>Responder, n (%)</i> : 69 (53.1%) vs. 20 (30.8%) Inverses RR (adjustiert): 0.58 (0.39, 0.84); 0.005	beträchtlich
Responderanalyse des PGIC - Symptome: negative Responder (definiert als Patienten mit jeglicher Symptomverschlechterung, also „stark verschlechtert“ oder „minimal verschlechtert“) zu Woche 24	<i>Responder, n (%)</i> : 10 (7.7%) vs. 4 (6.2%) RR (unadjustiert)^a: 1.25 (0.41, 3.83); 0.70	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=130) vs. Danazol (N=65) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
MOMENTUM		
verschlechtert“) zu Woche 24		
Responderanalyse des PGIC - Fatigue: positive Responder (definiert als Patienten mit jeglicher Fatigueverbesserung, also „stark verbessert“ oder „minimal verbessert“) zu Woche 24	<i>Responder, n (%)</i> : 57 (43.8%) vs. 17 (26.2%) Inverses RR (adjustiert) : 0.58 (0.37, 0.89); 0.012	beträchtlich
Responderanalyse des PGIC - Fatigue: negative Responder (definiert als Patienten mit jeglicher Fatigueverschlechterung, also („stark verschlechtert“ oder „minimal verschlechtert“) zu Woche 24	<i>Responder, n (%)</i> : 13 (10.0%) vs. 3 (4.6%) RR (unadjustiert)^a : 2.17 (0.64, 7.34); 0.21	-
Unerwünschte Ereignisse (Safety-Population)		
Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad)	<i>Anzahl an Patienten mit UE (jeglicher Schweregrad), n (%)</i> : 122 (93.8%) vs. 62 (95.4%) RR (unadjustiert) : 0.98 (0.92, 1.05); 0.65	-
Gesamtrate UE ≤ Grad 2	<i>Anzahl an Patienten mit UE ≤ Grad 2, n (%)</i> : 117 (90.0%) vs. 61 (93.8%) RR (unadjustiert) : 0.96 (0.88, 1.04); 0.33	-
Gesamtrate UE ≥ Grad 3	<i>Anzahl an Patienten mit UE ≥ Grad 3, n (%)</i> : 70 (53.8%) vs. 42 (64.6%) RR (unadjustiert) : 0.83 (0.66, 1.06); 0.14	-
Gesamtrate SUE	<i>Anzahl an Patienten mit SUE, n (%)</i> : 45 (34.6%) vs. 26 (40.0%) RR (unadjustiert) : 0.87 (0.59, 1.27); 0.46	-
Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UE	<i>Anzahl an Patienten mit Therapieabbrüche aufgrund von UE, n (%)</i> : 23 (17.7%) vs. 15 (23.1%) RR (unadjustiert) : 0.77 (0.43, 1.37); 0.37	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=130) vs. Danazol (N=65) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
MOMENTUM		
<p>Im gesamten Modul 4 wird zur Trennung der Dezimalstellen ein Punkt “.” verwendet (englische Schreibweise). Bei OR, RR und HR sollte ein Nutzen zugunsten der Studienbehandlung immer einem Risiko oder einer Ratio unter 1 entsprechen. Daher werden im gesamten Modul 4 für binäre Endpunkte bzw. Ereigniszeitanalysen mit einem positiven Ergebnis das inverse RR sowie das inverse OR bzw. das inverse HR angegeben.</p> <p>a: Wenn bei adjustierten Analysen (Wirksamkeitsendpunkte) des relativen Risikos keine Ergebnisse berechnet werden können, weil das modifizierte Poisson-Regressionsmodell nicht konvergiert und diese Werte als NE dargestellt werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3), wird das unadjustierte relative Risiko zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>b: Transfusionsunabhängigkeit (Transfusion Independence, TI) wird definiert als keine RBC- oder Vollbluttransfusionen und Hämoglobinlevel nicht <8 g/dl in den vorangegangenen 12 Wochen. Fälle, die mit klinisch manifesten Blutungen einhergehen werden ausgeschlossen</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>		

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Momelotinib zur Behandlung von Ruxolitinib-vorbehandelten Patienten mit moderater bis schwerer Anämie im Vergleich zu BAT bzw. Danazol wurde anhand der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien SIMPLIFY-2 und MOMENTUM untersucht. Für die Studie SIMPLIFY-2 wird die für das Anwendungsgebiet relevante Teilpopulation (Patienten mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline, mITT-Population, mSAF) dargestellt.

In beiden bewertungsrelevanten Studien SIMPLIFY-2 und MOMENTUM wurden patientenrelevante Endpunkte innerhalb der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit (UE) analysiert. Die zugrundeliegende Evidenz ist belastbar, da sie auf entsprechenden Endpunkten aus RCTs (Evidenzstufe 1b) mit akzeptablem Verzerrungspotenzial beruht (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Bei den folgenden patientenrelevanten Endpunkten zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0.05$) zugunsten von Momelotinib im Vergleich zum Kontrollarm:

SIMPLIFY-2

Morbidität

- Symptomansprechen
 - Responderanalyse zum Symptomansprechen mittels Total Symptom Score (TSS)-Gesamtscore zu Woche 24 – Ansprechen definiert als Reduktion des TSS um $\geq 50\%$ vom Baseline-Wert
 - Zeit bis zum Symptomansprechen mittels TSS-Gesamtscore – Ansprechen definiert als Reduktion des TSS um $\geq 50\%$ vom Baseline-Wert
- Transfusionsbezogene Endpunkte
 - Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24
 - Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24 für Patienten der mITT, die zu Baseline TD waren
 - Zeit bis zur RBC-Transfusionsunabhängigkeit
- Patient Global Impression of Change (PGIC)
 - Responderanalyse: positive Responder (definiert als Patienten mit jeglicher Symptomverbesserung, also „ganz erheblich verbessert“, „deutlich verbessert“ oder „geringfügig verbessert“) zu Woche 24

- Responderanalyse: negative Responder (definiert als Patienten mit jeglicher Symptomverschlechterung, also („ganz erheblich verschlechtert“, „deutlich verschlechtert“ oder „geringfügig verschlechtert“) zu Woche 24

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- SF-36 v2 Domäne „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ (Verschlechterung, Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24

Die eingeschlossenen Patienten wurden bereits mit dem JAKi Ruxolitinib therapiert und die meisten Patienten (88.5%, ITT), die in den Vergleichsarm randomisiert worden waren, erhielten trotz der mit der vorangegangenen Behandlung assoziierten Toxizitäten wie Anämie und/oder Thrombozytopenie gemäß patientenindividueller Prüfarztentscheidung weiterhin Ruxolitinib als beste verfügbare Therapie. Dieses Vorgehen ist aus Mangel an Alternativen auch aktuell eine häufig eingesetzte Strategie in der Therapiefortführung nach Ruxolitinib-Vorthherapie. Hierbei wird die Behandlung mit Ruxolitinib trotz hämatologischer Komplikationen nach einer Dosisanpassung und/oder einer Therapieunterbrechung fortgesetzt („Re-Challenge“) [34-36].

Die Ergebnisse der Studie SIMPLIFY-2 belegen, dass moderat bis schwer anämische Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF und Ruxolitinib-Vorbehandlung von einer Therapieumstellung zu Momelotinib im Vergleich zur BAT profitieren. Dies zeigt sich in dieser stark vorbehandelten und anämischen Population insbesondere durch ein signifikant verbessertes Symptomansprechen bei einem gleichzeitig deutlich reduzierten Transfusionsbedarf sowie vergleichbaren Milzansprechraten.

Das Symptomansprechen (gemessen mittels modified Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form [mMPN-SAF] TSS) wurde im Rahmen der Studie SIMPLIFY-2 definiert als Reduktion des TSS-Gesamtscore zu Woche 24 um $\geq 50\%$ vom Baseline-Wert. Es erreichten 32.3% der Patienten im Momelotinib-Arm ein Symptomansprechen (21 Patienten), jedoch nur 2.6% der Patienten im BAT-Arm (1 Patient). Damit ist die Wahrscheinlichkeit, ein Symptomansprechen zu erreichen, unter der Therapie mit Momelotinib um 92% höher als unter der Therapie mit BAT (Inverses RR=0.08 (0.01, 0.54); p=0.010). In der Zeit bis zum Symptomansprechen mittels TSS-Gesamtscore lässt sich ebenfalls ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Momelotinib ableiten (Inverses HR=0.22 (0.08, 0.64); p=0.002). Diese für den Patienten spürbaren Abnahme der beeinträchtigenden Krankheitssymptome durch die Therapie mit Momelotinib spiegelt sich auch bei der Erhebung des patientenberichteten Instruments PGIC wider. In SIMPLIFY-2 zeigen sich bei der Responderanalyse des PGIC statistisch signifikante Vorteile für Momelotinib im Vergleich zur BAT sowohl für Patienten mit jeglicher Symptomverbesserung (Inverses RR=0.51 (0.29, 0.89); p=0.018 als auch für Patienten mit jeglicher Symptomverschlechterung (RR=0.22 (0.06, 0.79); p=0.020) zu Woche 24. Es zeigt sich in der Kategorie Symptomansprechen ein beträchtlicher Zusatznutzen.

Wie bereits weiter oben beschrieben, stellt die spezifische Behandlung der Anämie und in der Folge (langfristige) Vermeidung regelhafter RBC-Transfusionen ein wichtiges Therapieziel bei MF dar, da sowohl die Anämie selbst als auch die mit der Anämie verbundenen RBC-

Transfusionen und deren Nebenwirkungen und Folgekomplikationen zu einer Belastung der Patienten führen [32; 33].

Das Erreichen einer Transfusionsunabhängigkeit wurde in der Studie SIMPLIFY2 definiert als keine RBC-Transfusionen und kein Hb-Wert <8 g/dl *in den vorangegangenen 12 Wochen*. Es wurde gezeigt, dass die Wahrscheinlichkeit, zu Woche 24 transfusionsunabhängig zu sein, unter Momelotinib-Behandlung um 62% höher als unter Therapie mit BAT war (Inverses RR=0.38 (0.17, 0.86); $p=0.021$). Auch die Zeit bis zur RBC-Transfusionsunabhängigkeit war im Momelotinib-Arm signifikant kürzer als im BAT-Arm (Inverses HR=0.32 (0.13, 0.79); $p=0.012$). Dieser patientenrelevante Vorteil einer Therapieumstellung zeigte sich ebenfalls, wenn man nur den Anteil an Patienten betrachtet, die zu Baseline bereits transfusionsabhängig waren: hier war die Wahrscheinlichkeit, zu Woche 24 transfusionsunabhängig zu sein, im Momelotinib-Arm sogar um 87% höher im Vergleich zum BAT-Arm (Inverses RR=0.13 (0.02, 0.91); $p=0.040$). Unter der Behandlung mit Momelotinib erreichten 17 Patienten (32.7%), die zu Baseline transfusionsabhängig waren, eine RBC-Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24, unter der Behandlung mit BAT erreichte dies lediglich 1 Patient (4.0%). Somit führte die Behandlung mit Momelotinib sogar bei Patienten mit fortgeschrittener Anämie und bestehender Transfusionsabhängigkeit nach 24 Wochen zur Transfusionsunabhängigkeit. Zusammengefasst lässt sich in der transfusionsbezogenen Endpunktkategorie ein beträchtlicher Zusatznutzen von Momelotinib für Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten ableiten.

Es konnte zudem gezeigt werden, dass unter der Therapie mit Momelotinib das Risiko der durch den Patienten berichteten Verschlechterung der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung zu Woche 24, gemessen anhand des SF-36 v2, um 81% geringer war als unter der Behandlung mit BAT (RR=0.19 (0.04, 0.81); $p=0.025$).

Diese patientenrelevanten Vorteile ergaben sich bei einem gleichzeitig gut vorhersehbaren und kontrollierbaren Sicherheitsprofil von Momelotinib. So gab es in der Studie SIMPLIFY-2 keine signifikanten Unterschiede bei den Gesamtraten der UE, der UE nach Schweregrad, der SUE oder Gesamtraten der UESI.

Zwar brachen 14 Patienten (21.2%) in den Momelotinib-Arm randomisierte Patienten der bewertungsrelevanten Studienpopulation die Behandlung während der doppelblinden Behandlungsphase aufgrund von UE ab, im BAT-Arm war es 1 Patient (2.6%) (RR=8.27 (1.13, 60.51); $p=0.037$). Hierzu ist jedoch anzumerken, dass es gemäß des Studiendesigns von SIMPLIFY-2 im BAT-Arm möglich war, die Therapie während der Behandlungsphase jederzeit zu ändern - dadurch konnte durch den Prüfarzt (beispielsweise beim Auftreten von UE) die Behandlung im Vergleichsarm auf ein anderes Behandlungsschema und einen anderen Wirkstoff umgestellt werden, ohne, dass die BAT-Therapie abgebrochen werden musste.

MOMENTUM

Morbidität

- Milzansprechen
 - Milzansprechrage zu Woche 24
 - Anteil an Patienten mit bestätigter Milzprogression
- Symptomansprechen
 - Responderanalyse zum Symptomansprechen mittels TSS-Gesamtscore zu Woche 24 – Ansprechen definiert als Reduktion des TSS um $\geq 50\%$ vom Baseline-Wert
- Transfusionsbezogene Endpunkte
 - Anteil an Patienten ohne transfundierte RBC-Einheiten während der 24-wöchigen RCT-Phase
 - Zeit bis zur ersten RBC-Transfusion
 - Zeit bis zur dritten RBC-Transfusion (ergänzend dargestellt)
 - Zeit bis zur fünften RBC-Transfusion (ergänzend dargestellt)
- PGIC
 - Responderanalyse des PGIC-Symptome: positive Responder (definiert als Patienten mit jeglicher Symptomverbesserung, also „stark verbessert“ oder „minimal verbessert“) zu Woche 24
 - Responderanalyse des PGIC-Fatigue: positive Responder (definiert als Patienten mit jeglicher Symptomverbesserung, also „stark verbessert“ oder „minimal verbessert“) zu Woche 24

Die Ergebnisse der Studie MOMENTUM zeigen, dass moderat bis schwer anämische Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, von einer Therapie mit Momelotinib im Vergleich zu Danazol insbesondere hinsichtlich eines verbesserten Milzansprechens und Symptomansprechens bei einem gleichzeitig deutlich reduzierten Transfusionsbedarf profitierten.

Bei MF-Patienten sind die Ausprägungen der Splenomegalie-spezifischen Symptome abhängig von der Milzgröße [41]. Der G-BA stuft eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome als patientenrelevant ein [4; 42].

Die Studie MOMENTUM ergab, dass durch eine Therapie mit Momelotinib im Vergleich zur Behandlung mit Danazol die Wahrscheinlichkeit für ein Milzansprechen, definiert als Verringerung des Milzvolumens $\geq 35\%$ gegenüber Baseline, um 85% erhöht ist (Inverses RR=0.15 (0.04, 0.58); $p=0.006$) und das Risiko, eine bestätigte Milzprogression zu erleiden, für Patienten im Momelotinib-Arm um 83% niedriger ist als für Patienten im Danazol-Arm (RR=0.17 (0.03, 0.80); $p=0.026$). Diese Verringerung des Milzvolumens geht in MOMENTUM einher mit einem statistisch signifikant verbesserten Symptomansprechen (gemessen mittels Myelofibrosis Symptom Assessment Form Version 4.0 [MFSAF v4.0] TSS). In der Studie wurde Symptomansprechen mittels TSS-Gesamtscore zu Woche 24 definiert als eine Reduktion des TSS um $\geq 50\%$ vom Baseline-Wert. Unter der Therapie mit Momelotinib erreichten 24.6% der Patienten ein Symptomansprechen (32 Patienten), unter der Therapie mit Danazol nur 9.2% der Patienten (6 Patienten). Damit ist die Wahrscheinlichkeit unter der Behandlung mit Momelotinib ein Symptomansprechen zu erreichen im Vergleich zur Therapie mit Danazol um 62% höher (Inverses RR=0.38 (0.17, 0.85); $p=0.019$). Eine spürbare Abnahme der Krankheitssymptome zeigte sich ebenfalls im Endpunkt PGIC, der für die Studie MOMENTUM als PGIC-Symptome und als PGIC-Fatigue erhoben wurde. Hier ergaben beide Auswertungen statistisch signifikante Vorteile für Momelotinib im Vergleich zu Danazol für Patienten mit jeglicher Symptomverbesserung zu Woche 24 (PGIC-Symptome: Inverses RR=0.58 (0.39, 0.84); $p=0.005$; PGIC-Fatigue: Inverses RR=0.58 (0.37, 0.89); $p=0.012$). Es zeigt sich in der Kategorie Symptomansprechen ein beträchtlicher Zusatznutzen.

Die Ergebnisse der Studie MOMENTUM in der transfusionsbezogenen Endpunktkategorie bestätigen darüber hinaus die im Rahmen der Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 gezeigten Vorteile und damit beträchtlichen Zusatznutzen von Momelotinib hinsichtlich der langfristigen Vermeidung von RBC-Transfusionen.

Im Momelotinib-Arm benötigten 35.4% der Patienten (46 Patienten) keine transfundierte RBC-Einheiten *während der 24-wöchigen RCT-Phase*, im Danazol-Arm waren es hingegen nur 16.9% der Patienten (11 Patienten). Die Wahrscheinlichkeit, keine transfundierte RBC-Einheiten *während der 24-wöchigen RCT-Phase* zu erhalten, war unter der Therapie mit Momelotinib um 52% höher als unter der Therapie mit Danazol (Inverses RR=0.48 (0.27, 0.86); $p=0.014$). Durch die Behandlung mit Momelotinib wird zudem auch eine regelhafte Verabreichung von RBC-Transfusionen vermieden. So ist nicht nur die Zeit bis zur ersten (HR=0.504 (0.348, 0.730); $p=0.0001$), sondern auch die Zeit bis zur dritten (HR=0.452 (0.296, 0.688), $p=0.0002$) und fünften (HR=0.542 (0.347, 0.845); $p=0.0064$) RBC-Transfusion unter Therapie mit Momelotinib statistisch signifikant länger als unter Danazol. Die mediane Zeit bis zur ersten RBC-Transfusion betrug im Momelotinib-Arm 39.50 Tage (95% KI: 22.00, 88.00) gegenüber 15.00 Tagen im Danazol-Arm (95% KI: 7.00, 25.00).

In MOMENTUM gab es ebenfalls keine signifikanten Behandlungsunterschiede bei den Gesamtraten der UE, der UE nach Schweregrad, der SUE, der Gesamtraten der UESI oder bei den Therapieabbrüchen der randomisierten Behandlung aufgrund von UE. Damit bestätigt sich das gut vorhersehbare und kontrollierbare Sicherheitsprofil von Momelotinib in einer weiteren Phase-III-Studie.

Ausmaß des Zusatznutzens: Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten

In der Gesamtschau ist für die Nutzendimensionen Morbidität somit ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Momelotinib gegenüber BAT bzw. Danazol bei der Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei Ruxolitinib-vorbehandelten Erwachsenen Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF und moderater bis schwerer Anämie abzuleiten.

4.1.3 Gesamtfazit zum Ausmaß des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens bei JAKi-naiven und Ruxolitinib-vorbehandelten Patienten

Zusammenfassend belegen die klinischen Ergebnisse der drei bewertungsrelevanten Studien, dass Momelotinib die drei Hauptmerkmale der MF therapeutisch adressieren kann: durch eine Verbesserung sowohl der Splenomegalie und konstitutionellen Symptome, als auch – zusätzlich zu bereits zugelassenen JAKi – von Anämieparametern. Dieser Zusatznutzen kann bei gleichzeitig gut vorhersehbarem und kontrollierbarem Sicherheitsprofil erzielt werden.

Bei JAKi-naiven MF-Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen und moderater bis schwerer Anämie zeigt sich, dass Momelotinib vergleichbare Milzansprechraten gegenüber Ruxolitinib aufweist. Gleichzeitig zeigt sich die Wirksamkeit von Momelotinib auch hinsichtlich des Symptomansprechens. Moderat bis schwer anämische Patienten mit Ruxolitinib-Vorbehandlung profitieren erheblich bzw. beträchtlich im Hinblick auf das Symptomansprechen von einer Therapieumstellung zu Momelotinib im Vergleich zu einer im Rahmen der BAT fortgesetzten Ruxolitinib-Behandlung („Re-Challenge“) bzw. im Vergleich zu Danazol. Darüber hinaus zeigt Momelotinib auch in dieser Patientenpopulation einen klinisch bedeutsamen Nutzen für die Behandlung der krankheitsbedingten Splenomegalie. Das CHMP der EMA bewertet den Nutzen von Momelotinib für die Behandlung der krankheitsbedingten Splenomegalie und Symptome als klinisch bedeutsam basierend auf den Ergebnissen der pivotalen MOMENTUM-Studie für die JAKi-vorbehandelten Patienten mit einem Hb-Wert <10 g/dl [22].

Zusätzlich kann die Behandlung mit Momelotinib eine statistisch signifikante Reduktion des für den Patienten häufig mit erheblichen Nebenwirkungen und Folgekomplikationen verbundenen Transfusionsbedarfs erreichen, ohne das Risiko für behandlungsbedingte Toxizitäten zu erhöhen. In den Studien wurde dies u. a. anhand eines beträchtlich höheren Anteils an Patienten mit Erreichen einer Transfusionsunabhängigkeit oder der langfristigen Vermeidung von Transfusionen unter Momelotinib zum Ende der 24-wöchigen RCT-Phase bestätigt. Sowohl JAKi-naive als auch Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten profitieren beträchtlich von diesen konsistenten und klinisch bedeutsamen Effekten.

Die in den anämiebezogenen Endpunkten gezeigten Effekte von Momelotinib sind nach Ansicht des CHMP der EMA als konsistent und klinisch bedeutsam zu bewerten [22]. Damit ist Momelotinib der einzige Wirkstoff, der nicht nur die MF-spezifischen Hauptmerkmale (Splenomegalie und konstitutionelle Symptome), sondern auch Anämieparameter erfolgreich adressiert.

Daraus leitet sich der folgende Zusatznutzen für Momelotinib ab:

- Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die an PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF erkrankt sind, und die nicht mit einem JAKi vorbehandelt sind; zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen:

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

- Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die an PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF erkrankt sind, und die mit Ruxolitinib behandelt wurden; zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen:

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Potenzielle Effektmodifikatoren

Subgruppenauswertungen im Rahmen der Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 ergaben heterogene Ergebnisse für unterschiedliche Wirksamkeits- bzw. Sicherheits-Endpunkte und Subgruppenkategorien – es konnten keine potenziellen Effektmodifikatoren identifiziert werden, die systematisch auf einen positiven oder negativen Behandlungseffekt bei bestimmten Patientengruppen hinweisen oder eine Auswirkung auf den Zusatznutzen haben.

Sensitivitätsanalysen

Die in den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 prädefinierten und im Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) aufgeführten Sensitivitätsanalysen wurden auf Basis der bewertungsrelevanten Population wiederholt (Patienten innerhalb der ITT mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline), um die Robustheit der Ergebnisse und die Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren zu überprüfen. Die Ergebnisse aller präspezifizierten Sensitivitätsanalysen der Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 sind für die jeweiligen Endpunkte konsistent mit den dazugehörigen Hauptanalysen.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel des vorliegenden Nutzenbewertungsdossiers ist es, das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Momelotinib zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die an PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF erkrankt sind, und die nicht mit einem JAKi vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden anhand der patientenrelevanten Endpunkte der Studien SIMPLIFY-1 (JAKi-naive Patienten), SIMPLIFY-2 und MOMENTUM (Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten) darzustellen und zu bewerten.

Die einzelnen Komponenten der Fragestellung (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientypen, Studiendauer) werden in Abschnitt 4.2.2 näher spezifiziert.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Um die für die Beantwortung der Fragestellung relevanten Studien zu selektieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien für die Population, Intervention, Endpunkte, den Studientyp, den Publikationstyp sowie die Studiendauer definiert. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Berücksichtigung von Studien zur Nutzenbewertung von Momelotinib werden in Tabelle 4-5 zusammengefasst.

Tabelle 4-5: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	Patientenpopulation	Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die an PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF erkrankt sind, und die nicht mit einem JAKi vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden.	Patientenpopulation abweichend	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation)
2	Intervention	Momelotinib nach Maßgabe der Fachinformation	Intervention abweichend	Der Einsatz von Momelotinib muss zulassungskonform erfolgen.
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkungen, Vergleichstherapien begründet durch zur Zulassung eingereichten Studien	-	Da es sich bei Momelotinib um ein Orphan Drug handelt und gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
				3 SGB V keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT erbracht werden müssen, werden keine Einschränkungen bzgl. der Vergleichstherapie vorgenommen.
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogener Lebensqualität • Sicherheit 	Keine patientenrelevanten Endpunkte.	Anforderungen von AMNutzenv [43] und IQWiG Methodenpapier [44]
5	Studiendesign	RCT	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit, siehe § 5 Abs. 3 Verfo [3]
6	Studiendauer	≥ 24 Wochen	Studien mit einer kürzeren Behandlungsdauer	PMF, Post-PV-MF und Post-ET-MF stellen chronische Erkrankungen dar. Daher ist im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen regelhaft erforderlich. [4]
7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-	Berichterstattung liefert keine ausreichenden	Anforderung gemäß Verfo des G-BA [3]

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
		Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).	
8	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse.	
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche

immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken in der Cochrane-Library am 18.12.2023 und in MEDLINE und EMBASE am 19.12.2023 und durchgeführt. Es wurde eine Recherche durchgeführt, die für die Identifikation von RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel geeignet ist. Die Treffer wurden anschließend nach den zur Fragestellung passenden Selektionskriterien bewertet.

Für jede Datenbank wurde eine jeweils adaptierte Suchstrategie verwendet. Aufgrund der übersichtlichen Trefferzahl konnte generell auf einen Indikationsblock oder RCT-Filter verzichtet werden. Auf Einschränkungen der Suchkriterien zu Publikationszeitraum und Sprache wurde ebenfalls verzichtet.

Die vollständigen Suchstrategien inklusive Trefferangaben können Anhang 4-A entnommen werden. Die Ergebnisse der Recherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der

Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Alle Registersuchen wurden in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, ICTRP Search Portal (Suchportal der Weltgesundheitsorganisation [WHO]), Clinical Data Suchportal der EMA sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) am 18.12.2023 durchgeführt. Die Suchstrategien wurden individuell an die jeweiligen Register angepasst.

Die Ergebnisse sind inklusive der Anzahl der resultierenden Treffer in Anhang 4-B dokumentiert und in Abschnitt 4.3.1.1.3 zusammengefasst. Die Suche im Portal der EMA und dem AMIce erfolgte basierend auf den Ergebnissen der anderen Recherchen und es ist keine Dokumentation erforderlich.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen². Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

² Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Internetseite des G-BA wurde eine Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden, durchgeführt. Die Ergebnisse der Recherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.4 dokumentiert.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Quellen wurden in einem ersten Schritt durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (Endnote X8) um etwaige Dubletten bereinigt. In einem weiteren Schritt wurden verbliebene Dubletten manuell aussortiert.

Alle Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche, der Recherche in Studienregistern/Studiendatenbanken, sowie auf der Website des G-BA, wurden anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) ausgehend vom Titel und/oder Abstract von zwei Reviewern unabhängig voneinander selektiert. Bei Uneinigkeit zwischen den beiden Reviewern wurde diskutiert und gegebenenfalls eine dritte Person zur Entscheidung hinzugezogen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Analyse des Verzerrungspotenzials erfolgt anhand der o.g. Kriterien und Aspekte anhand der Checkliste aus Anhang 4-F.

Das Verzerrungspotenzial wird als relevant angesehen, wenn es nicht mehr gesichert erscheint, dass sich die betreffenden Ergebnisse bei Modifikation des potenziell verzerrenden Aspektes nicht qualitativ verändern könnten.

Studien bzw. Endpunkte mit relevantem Verzerrungspotenzial im Bewertungsergebnis können deshalb nicht die alleinige Grundlage für Belege des Nutzens- bzw. Zusatznutzens sein. Ob das Verzerrungspotenzial relevant ist, wird im Einzelfall pro Endpunkt im jeweiligen Abschnitt des

Nutzendossiers und im Anhang 4-F diskutiert, sofern „unklares“ oder „hohes“ Verzerrungspotenzial vorliegt. „Niedriges“ Verzerrungspotenzial wird per se als irrelevantes Verzerrungspotenzial eingestuft.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Es wurden die Studien SIMPLIFY-1 (JAKi-naive Patienten), SIMPLIFY-2 und MOMENTUM (Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten) identifiziert und als relevant für die Bewertung eingeschlossen. Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien werden im Abschnitt 4.3.1 und den zugehörigen Anhängen dokumentiert. Die Bewertung erfolgt anhand des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart) und befindet sich im Anhang 4-E.

³ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

⁴ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁵ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

4.2.5.2.1 Analysepopulationen

JAKi-naive Patienten

Die folgenden Analysepopulationen werden für die Studie SIMPLIFY-1 [5] für die Analyse der patientenrelevanten Endpunkte (siehe Abschnitt 4.3.1.3) herangezogen.

SIMPLIFY-1

mITT-Population

Die mITT-Population der Studie SIMPLIFY-1 umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und die zu Baseline einen Hb-Wert <10 g/dl aufwiesen. Die Rationale für die Wahl dieses Schwellenwerts liegt darin begründet, dass gemäß den Kriterien der NCI-CTCAE ein Hb-Wert <10 g/dl einer moderaten Anämie und ein Hb-Wert <8 g/dl einer schweren Anämie zuzuordnen ist [10]. Auf Basis der klinischen Praxis wird ein Hb-Wert <10 g/dl als Richtwert für eine behandlungsbedürftige Anämie allgemein anerkannt [11-16]. Die Unterschreitung eines Hb-Werts von 10 g/dl stellt somit ein relevantes Einschlusskriterium im Rahmen von Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit bei der Behandlung einer Anämie dar [17-21]. Das CHMP der EMA definiert moderate bis schwere Anämie ebenfalls ab einem Hb-Wert <10 g/dl [22].

Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen findet für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24“ neben der Analyse der mITT-Population auch noch eine Auswertung der mITT-Teilpopulation der Patienten statt, die zu Baseline transfusionsabhängig waren (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Patienten in der Studie SIMPLIFY-1 haben zuvor keine Behandlung mit einem JAKi erhalten. Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden.

mSAF-Population

In der mSAF-Population sind alle Patienten der mITT-Population enthalten, die mindestens eine Dosis eines randomisierten Studienmedikaments erhalten haben. Die Patienten werden nach der erhaltenen Behandlung ausgewertet.

Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten

Die folgenden Analysepopulationen werden für die Studien SIMPLIFY-2 [6] und MOMENTUM [7; 8] für die Analyse der patientenrelevanten Endpunkte (siehe Abschnitt 4.3.1.3) herangezogen.

SIMPLIFY-2

mITT-Population

Die mITT-Population der Studie SIMPLIFY-2 umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und die zu Baseline einen Hb-Wert <10 g/dl hatten. Wie bereits oben beschrieben, wird eine Anämie als ein Zustand definiert, bei dem die Zahl der zirkulierenden Erythrozyten oder der Hb-Wert vermindert sind [12; 45]. Gemäß den Kriterien der NCI-CTCAE ist ein Hb-Wert <10 g/dl einer moderaten Anämie und ein Hb-Wert <8 g/dl einer schweren Anämie zuzuordnen [10]. Auf Basis der klinischen Praxis wird eine moderate Anämie (Hb-Wert <10 g/dl) als Richtwert für eine behandlungsbedürftige Anämie allgemein anerkannt [11-16]. Folglich stellt die Unterschreitung eines Hb-Werts von 10 g/dl ein relevantes Einschlusskriterium im Rahmen von Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Anämiebehandlungen dar [17-21].

Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen findet für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24“ neben der Analyse der mITT-Population auch noch eine Auswertung der mITT-Teilpopulation der Patienten statt, die zu Baseline transfusionsabhängig waren (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Die Patienten werden nach der Behandlung ausgewertet, für die sie randomisiert wurden.

mSAF-Population

In der mSAF-Population sind alle Patienten der mITT-Population enthalten, die mindestens eine Dosis eines randomisierten Studienmedikaments erhalten haben. Die Patienten werden nach der erhaltenen Behandlung ausgewertet.

MOMENTUM

Bei der Studie MOMENTUM findet die Auswertung anhand der Studienpopulation statt, eine gesonderte Auswertung einer Teilpopulation erfolgt nicht, da gemäß den Einschlusskriterien der Studie alle Patienten eine moderate bis schwere Anämie (Hb-Wert <10 g/dl) aufwiesen. Für die Studie MOMENTUM werden im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier keine Daten der ET-Phase präsentiert, diese können dem CSR Amendment 1 entnommen werden [8; 40].

ITT-Population

Die ITT-Population umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden.

Patienten in der MOMENTUM-Studie hatten einen Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline und wurden zuvor mit einem JAKi behandelt.

Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen findet für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24“ neben der Analyse der mITT-Population auch noch eine Auswertung der mITT-Teilpopulation der Patienten statt, die zu Baseline transfusionsabhängig waren (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Safety-Population

Die Safety-Population umfasst alle Patienten der ITT-Population, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der erhaltenen Behandlung ausgewertet.

4.2.5.2.2 Patientencharakteristika

Für die Studien SIMPLIFY-1 (JAKi-naive Patienten), SIMPLIFY-2 und MOMENTUM (Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten) werden folgende in Tabelle 4-6 aufgeführte Patientencharakteristika dargestellt:

Tabelle 4-6: Patientencharakteristika der im Dossier dargestellten Studien zu Baseline

Kategorie	JAKi-naive Patienten	Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten	
	SIMPLIFY-1	SIMPLIFY-2	MOMENTUM
Patientencharakteristika			
Alter (Jahre)	•	•	•
Altersgruppe (<65 Jahre, ≥65 Jahre)	•	•	•
Geschlecht	•	•	•
Region	•	•	•
Abstammung	•	•	•
Ethnie	•	•	•
Körpergewicht (kg)	•	•	NA
Körpergröße (cm)	•	•	NA

Kategorie	JAKi-naive Patienten	Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten	
	SIMPLIFY-1	SIMPLIFY-2	MOMENTUM
BMI (kg/m ²)	•	•	•
Krankheitsmerkmale			
MF-Krankheitstyp	•	•	•
Zeit seit der MF-Diagnose (Jahre)	•	•	NA
Milzvolumen (cm ³)	•	•	•
Tastbare Milzgröße/ Milzlänge	•	•	•
Total Symptom Score (TSS)	•	•	•
Bewertungen der Knochenmarkfibrose	•	•	NA
IPSS	•	NA	NA
DIPSS	NA	•	•
DIPSS-plus	NA	NA	•
ECOG Performance Status	•	•	•
Zytogenetische Bewertung (zuvor erhoben)	•	•	NA
JAK2V617F-Mutation (zuvor erhoben) ^a	•	•	NA
JAK2-Mutationsstatus	NA	NA	•
Calreticulin-Mutation	•	•	NA
JAKi- Vorbehandlung			
Dauer der erhaltenen Ruxolitinib/JAKi-Therapie vor der Randomisierung ^b	NA	•	•
Vorangegangene JAKi- Therapie	NA	NA	•
Vorherige tägliche Gesamtdosis eines JAKi vor Studienbeginn (0, RUX <20 mg BID oder FED ≤200 mg, RUX ≥20 mg BID oder FED >200 mg)	NA	NA	•
Hämatologische und transfusionsbezogene Charakteristika			
Hämoglobin (g/dl)	•	•	•
Hämoglobin-Spiegel (<8 g/dl, ≥8 g/dl ^c , <10 g/dl)	•	•	•
Niedrigster Hämoglobin-Wert (g/dl) innerhalb der 8 Wochen vor	•	•	NA

Kategorie	JAKi-naive Patienten	Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten	
	SIMPLIFY-1	SIMPLIFY-2	MOMENTUM
Randomisierung			
Niedrigster Hämoglobin-Wert (g/dl) innerhalb der 12 Wochen vor Randomisierung	•	•	NA
Transfusionsabhängigkeit ^d	•	•	•
Transfusionsunabhängigkeit ^e	•	•	•
Transfundierte RBC-Einheiten innerhalb der 8 Wochen vor Randomisierung	•	•	•
Transfundierte RBC-Einheiten innerhalb der 12 Wochen vor Randomisierung	•	•	NA
Anzahl an Patienten mit RBC-Transfusion während der RUX-Behandlung; RUX-Dosisanpassung auf <20 mg BID mit Toxizität: Thrombozytopenie CTCAE-Grad ≥3, Anämie CTCAE-Grad ≥3 oder Hämatom [Blutung] CTCAE-Grad ≥3	NA	•	NA
Thrombozytenzahl (10 ⁹ /l)	•	•	•
Leukozyten (10 ⁹ /l)	•	•	NA
Neutrophile (10 ⁹ /l)	•	•	•
<p>•: erhoben; NA: nicht erhoben (not available)</p> <p>a: Es sind auch Daten für weitere Mutationen vorhanden und in Quelle [9] enthalten. Für die Studie SIMPLIFY-1 sind folgende Mutationen mit aufgeführt: U2AF1, MPL, TET2, IDH1/2, ASXL1, EZH2, SRSF2. Für die Studie SIMPLIFY-2 sind folgende Mutationen enthalten: U2AF1, MPL, TET2, IDH1/2, ASXL1, EZH2, SRSF2, andere.</p> <p>b: Bei der Studie SIMPLIFY-2 fand eine Vorbehandlung mit dem JAKi Ruxolitinib statt. Bei der Studie MOMENTUM fand eine Vorbehandlung mit den JAKi Ruxolitinib und Fedratinib statt. Dabei hatten alle eingeschlossenen Patienten eine vorangegangene Therapie mit Ruxolitinib und 9 Patienten (4.6%) ebenfalls eine Therapie mit Fedratinib. Für die Studie MOMENTUM wird sowohl die Dauer der vorangegangenen Ruxolitinib-Therapie vor der Randomisierung als auch die Dauer der vorangegangenen JAKi-Therapie vor der Randomisierung dargestellt.</p> <p>c: Der Hämoglobin-Spiegel <8 g/dl und ≥8 g/dl wurde für die Studien SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2 und MOMENTUM erhoben. Bei den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 wurde zusätzlich der Hämoglobin-Spiegel <10 g/dl erhoben.</p> <p>d: Transfusionsabhängigkeit (Transfusion Dependence, TD) wird definiert als: mindestens 4 Einheiten an RBC-Transfusionen oder Hämoglobinlevel <8 g/dl in den vorangegangenen 8 Wochen. Fälle, die mit klinisch manifesten Blutungen einhergehen werden ausgeschlossen.</p> <p>e: Transfusionsunabhängigkeit (Transfusion Independence, TI) wird definiert als: keine RBC-Transfusionen und Hämoglobinlevel nicht <8 g/dl in den vorangegangenen 12 Wochen. Fälle, die mit klinisch manifesten</p>			

Kategorie	JAKi-naive Patienten	Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten	
	SIMPLIFY-1	SIMPLIFY-2	MOMENTUM
Blutungen einhergehen werden ausgeschlossen Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Stratifikationsfaktoren

In der Studie SIMPLIFY-1 wurden bei der Randomisierung der Patienten die Stratifikationsfaktoren „Transfusionsabhängigkeit“ (ja oder nein) und „Thrombozytenzahl“ ($<100 \times 10^9/l$, $\geq 100 \times 10^9/l$ und $\leq 200 \times 10^9/l$, oder $>200 \times 10^9/l$) verwendet.

Als Stratifikationsfaktoren bei der Studie SIMPLIFY-2 wurden „Transfusionsabhängigkeit zur Baseline“ (ja oder nein) und der „Total Symptom Score (TSS) zu Baseline“ (<18 oder ≥ 18) herangezogen.

Bei der Studie MOMENTUM wurde die randomisierte Aufteilung der Patienten in die Behandlungsarme durch „TSS zu Baseline“ (<22 oder ≥ 22), „tastbare Milzlänge unterhalb des linken Rippenbogens zu Baseline“ (<12 oder ≥ 12 cm) sowie „Erythrozyten- oder Vollbluttransfusionen während des 8-wöchigen Zeitraums vor Randomisierung“ (0, 1 – 4, ≥ 5 Einheiten) stratifiziert.

4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Nutzenbewertung von Momelotinib wurden die in den nachfolgenden Tabellen Tabelle 4-7 und Tabelle 4-8 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte innerhalb der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zur Sicherheit ausgewertet.

Die Ergebnisse der Studien SIMPLIFY-1 (JAKi-naive Patienten) sowie SIMPLIFY-2 und MOMENTUM (Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten) sind Abschnitt 4.3.1 (Ergebnisse RCT) zu entnehmen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-7: Matrix der Endpunkte der eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mortalität und Morbidität

Studie	Mortalität	Morbidität				
	Gesamtüberleben	Leukämische Transformation	Milz- und Symptomansprechen ^a	Transfusionsbezogene Endpunkte ^b	PROMIS ^c	PGIC
JAKi-naive Patienten						
SIMPLIFY-1	•	•	•	•	NA	•
Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten						
SIMPLIFY-2	•	•	•	•	NA	•
MOMENTUM	•	NA	•	•	•	•
<p>•: wird dargestellt; NA: nicht erhoben (not available)</p> <p>a: Beinhaltet die Endpunkte Milzansprechen, Symptomansprechen (MPN-SAF, mMPN-SAF TSS, MFSAF v4.0 TSS) und das Symptom „Fatigue“.</p> <p>b: Beinhaltet die Endpunkte Transfusionsunabhängigkeit, Transfusionsabhängigkeit und sonstige transfusionsbezogene Analysen.</p> <p>c: Dieser Endpunkt wird in Anhang 4-I dargestellt.</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-8: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität (fortgesetzt), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit

Studie	Morbidität (fortgesetzt)			Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Sicherheit
	PGIS ^a	EQ 5D-VAS	EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen ^a	SF-36 v2	EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus ^a	Unerwünschte Ereignisse ^b
JAKi-naive Patienten						
SIMPLIFY-1	NA	•	NA	•	NA	•
Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten						
SIMPLIFY-2	NA	•	NA	•	NA	•
MOMENTUM	•	•	•	NA	•	•
<p>•: wird dargestellt; NA: nicht erhoben (not available) a: Diese Endpunkte werden in Anhang 4-I dargestellt. b: Unerwünschte Ereignisse beinhalten die Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad), UE nach SOC und PT, Gesamtrate UE nach Schweregrad (\leq Grad 2, \geq Grad 3), UE nach Schweregrad (\leq Grad 2, \geq Grad 3) nach SOC und PT, Gesamtrate SUE, SUE nach SOC und PT, Therapieabbruch aufgrund von UE, Therapieabbruch wegen UE (nach SOC und PT) sowie bei den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 UESI, UESI nach Schweregrad (\leq Grad 2, \geq Grad 3) und schwerwiegende UESI (jeweils Gesamtraten und Einzelereignisse) Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>						

4.2.5.2.3.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Als Gesamtüberleben wird die Zeitspanne von der ersten Dosisgabe des Studienmedikaments bis zum Tod unabhängig von der Todesursache definiert. Es wird die Gesamtmortalität (Anzahl der Todesfälle) sowie das Gesamtüberleben (mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt) innerhalb des Beobachtungszeitraums berichtet. Das Gesamtüberleben wurde für die RCT-Phase ausgewertet. Supportiv werden im Anhang 4-I die Ergebnisse der gesamten Behandlungsphase der Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 dargestellt. Dieser Endpunkt wird bei den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 anhand der mITT-Population und bei der Studie MOMENTUM anhand der Safety-Population erhoben.

Patientenrelevanz

Die Mortalität ist per Definition [3; 44] patientenrelevant und die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist gemäß § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als patientenrelevant zu betrachten.

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben.

4.2.5.2.3.2 Morbidität

Leukämische Transformation (nur SIMPLIFY-1- und SIMPLIFY-2-Studie)

Leukämische Transformation wurde anhand von im Appendix 6 des jeweiligen SAPs aufgeführten PTs definiert [46; 47].

Die Leukämische Transformation wurde für die RCT-Phase und für die gesamte Behandlungsphase ausgewertet. Für die Auswertung der gesamten Behandlungsphase wurden die Daten aus der RCT-Phase und der ET-Phase kombiniert und in den Behandlungsgruppen MMB und RUX ausgewertet. Es wird die Zeit bis zur leukämischen Transformation (mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt) innerhalb der 24-wöchigen RCT-Phase berichtet. Im Anhang 4-I werden supportiv die Ergebnisse der gesamten Behandlungsphase dargestellt. Dieser Endpunkt wird nur für die Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 anhand der mITT-Population berichtet.

Es ist anzumerken, dass im SAP der Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 der Endpunkt „Leukämiefreies Überleben (Leukemia-free survival, LFS)“, definiert als die Zeitspanne von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten leukämischen Transformation (Blastenzahl im Knochenmark $\geq 20\%$ oder Blastenzahl im peripheren Blut $\geq 20\%$ in Zusammenhang mit einer absoluten Anzahl an Blasten $\geq 1 \times 10^9/l$ für mindestens 2 Wochen) oder bis zum Tod unabhängig von der Todesursache, prädefiniert war. Im Rahmen eines früheren Verfahrens für das vorliegende Anwendungsgebiet wurde die Patientenrelevanz des Endpunkts u. a. aufgrund der Zusammensetzung aus Endpunktkomponenten aus den Bereichen Mortalität und Morbidität in Frage gestellt und dieser somit nicht für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt [48]. Im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier wird somit - neben dem Gesamtüberleben

einzig die patientenrelevante Morbiditätskomponente „leukämische Transformation“ [4; 42; 48] dargestellt.

Patientenrelevanz

Der Morbiditätspunkt „Leukämische Transformation“ wurde in vorangegangenen Verfahren als patientenrelevant eingestuft [48]. Auch in der Niederschrift der Beratung wurde dieser Endpunkt vom G-BA als patientenrelevant angesehen [4].

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben.

Milz- und Symptomansprechen

Im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier beinhaltet der Endpunkt „Milz- und Symptomansprechen“ die Endpunkte Milzansprechen, Symptomansprechen und das Symptom „Fatigue“.

Milzansprechen

Das Milzansprechen wird als der Anteil der Patienten definiert, bei denen nach 24 Wochen eine Verringerung des Milzvolumens $\geq 35\%$ gegenüber Baseline per Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomografie (CT) gemessen werden kann.

Für die Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 wird die Milzansprechrates zu Woche 24 (Splenic Response Rate, SRR24) in der RCT-Phase für den Endpunkt „Milzansprechen“ basierend auf der mITT-Population vorgelegt.

Zur Bewertung des langanhaltenden Milzansprechens wird in den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 die Milzansprechrates in der ET-Phase (ab Woche 24) und während des gesamten Behandlungszeitraums mit MMB ausgewertet und ergänzend im Anhang 4-I dargestellt.

Für die Studie MOMENTUM wird die Milzansprechrates zu Woche 24 mit dem Reduktionskriterium des Milzvolumens um $\geq 35\%$ und der Anteil der Patienten mit bestätigter Milzprogression anhand der ITT-Population ausgewertet.

Symptomansprechen (MPN-SAF, mMPN-SAF TSS, MFSAF v4.0 TSS)

Das Symptomansprechen wird in den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 anhand des MPN-SAF [49] und des mMPN-SAF TSS v2.0 [50] erhoben und in der Studie MOMENTUM anhand des MFSAF v4.0 TSS [51].

Der MPN-SAF besteht aus 27 Fragen und wird als valides Instrument zur Erhebung der Symptomlast und Lebensqualität von Patienten mit myeloproliferativen Neoplasien (MPN) angesehen [52]. Der patientenberichtete Fragebogen MPN-SAF enthält als Subscores den MPN-SAF TSS und einen Fragebogen zur Fatigue (Brief Fatigue Inventory, BFI). Die Patienten bewerten ihre Krankheitssymptome in jeder der 27 Fragen auf einer Skala von 0 (nicht vorhanden bzw. keine Müdigkeit/Beeinträchtigung) bis 10 (schlimmstmöglich bzw.

stärkste vorstellbare Müdigkeit/vollständige Beeinträchtigung). Der MPN-SAF wurde zu Baseline sowie zu Woche 4, 8, 12, 16, 20 und 24 ausgefüllt.

Der mMPN-SAF TSS wurde dem MPN-SAF-Fragebogen entnommen und wird als valides Instrument zur Erhebung der 7 MF-Kernsymptome Fatigue, frühzeitiges Völlegefühl, abdominale Beschwerden, Nachtschweiß, Juckreiz, Knochenschmerzen (diffus, nicht Gelenkschmerzen oder Arthritis) und Schmerzen linksseitig unter den Rippen verwendet [53].

In den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 wurde der mMPN-SAF TSS Fragebogen Version 2 verwendet, der aus insgesamt 8 Fragen zur Erfassung der Symptomlast und Lebensqualität von Patienten mit MPN besteht, wobei nur 7 Fragen zur Berechnung des TSS verwendet und berichtet werden (die enthaltene Frage zur Inaktivität wurde auf Anraten der Food and Drug Administration (FDA) ausgeschlossen [5; 6]). Die Teilnehmer bewerten ihre Symptome der letzten 24 Stunden auf einer Skala von 0 (nicht vorhanden) bis 10 (schlimmstmöglich). Der TSS wurde täglich ab dem Zeitpunkt des Screenings ausgefüllt, um Veränderungen der krankheitsspezifischen Symptome zu bewerten. Der tägliche TSS wird als Summe der individuellen Punktzahlen der 7 Fragen berechnet. Es ergibt sich ein möglicher Wertebereich zwischen 0 und 70, wobei ein höherer TSS-Wert schwereren Symptomen entspricht. Zu den Auswertungszeitpunkten Woche 4, 8, 12, 16, 20, und 24 wurde der TSS jeweils als Mittelwert über die täglichen TSS-Werte aus der 28-tägigen Periode vor dem jeweiligen Analysezeitpunkt ausgewertet, wobei mindestens 20 tägliche TSS-Werte vorhanden sein mussten.

Der MFSAF v4.0 TSS Fragebogen umfasst 7 Kernsymptome aus der modifizierten Version des MPN-SAF und ersetzt andere Versionen des Instruments (MFSAF v2.0, mMPN-SAF). Der MFSAF v4.0 wird als valides [54] und harmonisiertes Instrument zur Erhebung der 7 MF-Kernsymptome Erschöpfung (Abgeschlagenheit, Müdigkeit), Nachtschweiß (oder Hitzegefühl), Juckreiz, Beschwerden im Bauchraum (Druckgefühl im Oberbauch), Schmerzen unterhalb des linken Rippenbogens, Völlegefühl schon kurz nach Beginn des Essens und Knochenschmerzen (nicht Gelenk- oder Arthritisschmerzen) verwendet [55; 56].

Der Fragebogen zeigt gute bis exzellente psychometrische Eigenschaften (Test-Retest-Reliabilität, interne Konsistenz, Konstruktvalidität und Responsivität) und kann auch speziell für die dossierrelevante Patientenpopulation als valide angesehen werden [57].

Die Patienten bewerten ihre Symptome der letzten 24 Stunden täglich anhand einer 11-stufigen numerischen Skala von 0 (nicht vorhanden) bis 10 (schlimmst vorstellbar). Der tägliche TSS wird anschließend als Summe der individuellen Punktzahlen der 7 Fragen berechnet. Es ergibt sich ein möglicher Wertebereich zwischen 0 und 70, wobei ein höherer TSS-Wert schwereren Symptomen entspricht. Der TSS zu Woche 24 ist definiert als Mittelwert über die täglichen TSS-Werte aus der 28-tägigen Periode vor Woche 24, wobei mindestens 20 täglich TSS-Werte vorhanden sein mussten.

Das Symptomansprechen mittels mMPN-SAF TSS bei den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 und mittels MFSAF v4.0 TSS bei der Studie MOMENTUM ist definiert als eine

Reduktion des TSS vom Baseline-Wert um $\geq 50\%$ nach 24 Wochen, was eine Verbesserung der Symptomlast darstellt.

Dieser Endpunkt wird bei den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 anhand der mITT-Population und bei der Studie MOMENTUM anhand der ITT-Population erhoben. Es werden folgende, in Tabelle 4-9 zusammengefasste Analysen für den Endpunkt vorgelegt.

Tabelle 4-9: Zusammenfassende Darstellung der Analysen des Endpunktes Symptomansprechen

SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 (mITT-Population)		MOMENTUM (ITT-Population)
MPN-SAF	mMPN-SAF TSS	MFSAF v4.0 TSS
Responderanalyse zum MPN-SAF Mean Symptom Score zu Woche 24 – Ansprechen definiert als Verbesserung des MSS27 um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite	Responderanalyse zum Symptomansprechen mittels TSS zu Woche 24 – Ansprechen definiert als Reduktion des TSS um $\geq 50\%$ vom Baseline-Wert	Responderanalyse zum Symptomansprechen mittels TSS zu Woche 24 – Ansprechen definiert als Reduktion des TSS um $\geq 50\%$ vom Baseline-Wert
	Zeit bis zum Symptomansprechen mittels TSS – Ansprechen definiert als Reduktion des TSS um $\geq 50\%$ vom Baseline-Wert (mittels Kaplan-Meier-Methode)	
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Fatigue

Das Symptom „Fatigue“ wird bei den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 anhand des BFI erhoben. Der BFI entstammt dem MPN-SAF und besteht aus 9 Fragen [58]. Die Patienten bewerten ihre Symptome zur Fatigue in jeder der 9 Fragen auf einer Skala von 0 (keine) bis 10 (stärkste vorstellbare Müdigkeit/vollständige Beeinträchtigung). Der BFI wurde zu Baseline und zu Woche 4, 8, 12, 16, 20, und 24 in der RCT-Phase ausgefüllt. Es wird eine Responderanalyse mit Verbesserung bzw. Verschlechterung des BFI-Gesamtscores sowie der beiden Subdomänen Fatigue Score und Interferenz Score um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 24 dargestellt. Die Auswertung erfolgt anhand der mITT-Population.

Für eine harmonisierte Ergebnisdarstellung wird bei der Studie MOMENTUM ebenfalls das Symptom „Fatigue“ anhand des MFSAF v4.0 TSS ausgewertet. Die Auswertung von krankheitsbedingter Fatigue erfolgt ausschließlich anhand der Frage zur Fatigue analog zum Symptomansprechen und wird als Veränderung gegenüber Baseline als supportive Analyse im Anhang 4-I dargestellt. Dieser Endpunkt wird bei der Studie MOMENTUM anhand der ITT-Population ausgewertet.

Patientenrelevanz

Die mit der Krankheit einhergehenden spezifischen Symptome erfahren die Patienten selbst als negative Begleiterscheinungen der Erkrankung. Eine Verringerung der Krankheitssymptome

wird gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant eingeschätzt [43]. Der Endpunkt Milz- und Symptomansprechen wurde bereits vom G-BA mit den gleichen Responsekriterien (Verringerung des Milzvolumens $\geq 35\%$ gegenüber Baseline sowie Reduktion des TSS vom Baseline-Wert um $\geq 50\%$) in anderen Verfahren anerkannt [48; 59]. Auch im Beratungsgespräch führt der G-BA aus, dass eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome als patientenrelevant gilt [42].

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben.

Transfusionsbezogene Endpunkte

Transfusionsunabhängigkeit

Ein Patient wird als transfusions**un**abhängig (Transfusion Independent, TI) bezeichnet, wenn folgendes zutrifft (Fälle mit klinisch manifesten Blutungen werden ausgeschlossen):

- Keine Transfusion von RBC (oder Vollblut) in den vorangegangenen 12 Wochen und
- Hb-Level nicht < 8 g/dl in den vorangegangenen 12 Wochen

Die Anzahl der RBC- oder Vollbluttransfusionen pro Patient und Monat sowie der TD-Status wird aus den Transfusionsunterlagen ermittelt.

Im Dossier erfolgt die Auswertung der TI für die Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 anhand folgender Analysen der RCT-Phase:

- Anteil an Patienten ohne RBC-Transfusion für 24 Wochen (während der RCT-Phase)
- Anteil an Patienten ohne RBC-Transfusion und ohne Hb-Wert < 8 g/dl für 24 Wochen (während der RCT-Phase)
- Anteil an Patienten mit RBC-Transfusions**un**abhängigkeit zu Woche 24
 - Anteil an Patienten mit RBC-Transfusions**un**abhängigkeit zu Woche 24 für Patienten der mITT, die zu Baseline TD waren
- Zeit bis zur RBC-Transfusions**un**abhängigkeit (TfTI)

Die Auswertung der TI für die Studie MOMENTUM erfolgt im Dossier anhand folgender Analysen:

- Anteil an Patienten ohne transfundierte RBC-Einheiten während der 24-wöchigen RCT-Phase
- Anteil an Patienten mit RBC-Transfusions**un**abhängigkeit zu Woche 24
 - Anteil an Patienten mit RBC-Transfusions**un**abhängigkeit zu Woche 24 für Patienten der ITT, die zu Baseline TD waren

Dieser Endpunkt wird – sofern nicht anders gekennzeichnet – bei den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 anhand der mITT-Population und bei der Studie MOMENTUM anhand der ITT-Population erhoben.

Transfusionsabhängigkeit

Ein Patient wird als TD bezeichnet, wenn Folgendes zutrifft (Fälle mit klinisch manifesten Blutungen werden ausgeschlossen):

- mindestens 4 Einheiten an RBC-Transfusionen in den vorangegangenen 8 Wochen oder
- Hb-Level <8 g/dl in den vorangegangenen 8 Wochen.

Die Anzahl der RBC- oder Vollbluttransfusionen pro Patient und Monat sowie der TD-Status wird aus den Transfusionsunterlagen ermittelt.

Im Dossier erfolgt die Auswertung der TD für die Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 anhand folgender Analysen:

- Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsabhängigkeit (RR-TD) zu Woche 24

Dieser Endpunkt wird bei den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 anhand der mITT-Population erhoben.

Für das vorliegende Nutzenbewertungsdossier erfolgt keine Auswertung des Endpunkts im Rahmen der MOMENTUM-Studie.

Sonstige transfusionsbezogene Analysen

Die Anzahl und der Zeitpunkt der RBC- oder Vollbluttransfusionen pro Patient und Monat wird aus den Transfusionsunterlagen ermittelt.

Die Auswertung erfolgt bei den Studien SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2 und MOMENTUM anhand folgender Analysen:

- Zeit bis zur ersten RBC-Transfusion während der RCT-Phase
- Zeit bis zur dritten und fünften RBC-Transfusion während der RCT-Phase (ergänzend dargestellt)

Dieser Endpunkt wird bei den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 anhand der mITT-Population und bei der Studie MOMENTUM anhand der ITT-Population erhoben.

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben. Supportive Analysen zu den transfusionsbezogenen Endpunkten sind im Anhang 4-I dargestellt.

Patientenrelevanz

Über ein Drittel aller Patienten mit MF, 38% mit einem Hb-Wert <10 g/dl, sind zum Zeitpunkt ihrer Diagnose bereits anämisch und annähernd alle Patienten entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung eine Anämie entweder als direkte Konsequenz eines Fortschreitens ihrer Erkrankung oder aufgrund von zur Behandlung der MF eingesetzten Medikamenten [25-28].

Die Anämie ist mit der Entwicklung einer Abhängigkeit von RBC-Transfusionen für nahezu alle Patienten im Laufe der Zeit assoziiert [28; 30]. Diese Abhängigkeit von RBC-Transfusionen stellt für die Patienten eine Belastung dar und birgt ein erhebliches Risiko für klinische Komplikationen.

Transfusionen können aufgrund von Transfusionsreaktionen, Flüssigkeitsüberlastung, Alloimmunisierung und Eisentoxizität zu erheblichen Komplikationen führen. Nach ca. 10 bis 20 RBC-Transfusionen entwickeln die Patienten i. d. R. eine Eisenüberladung [32], die mehrere Organsysteme beeinträchtigen und sich z. B. in Form von Diabetes, chronischer Fatigue, Gelenksbeschwerden, sexuellen Funktionsstörungen und Osteoporose äußern kann [32; 33]. Auch konnten Gerds et al. (2022) nachweisen, dass transfusionsabhängige Patienten mit MF eine statistisch signifikant erhöhte Anzahl an UE (einschließlich hämatologischer, nicht-anämischer UE und nicht-hämatologischer UE) gegenüber transfusionsunabhängigen Patienten mit MF aufzeigen, was zu einer verringerten Lebensqualität beiträgt. Häufige Transfusionsbesuche beim Arzt können zu erhöhten Arbeitsausfällen, Gesundheitskosten und weiteren Beeinträchtigungen (u. a. Aufwand im Zusammenhang mit dem Arztbesuch) führen [60; 61]. Aus diesen Gründen werden RBC-Transfusionen i. d. R. als „Last-Line“-Therapie bzw. regelhaft nur bei Patienten mit einer schweren Anämie (Hb <8 g/dl) empfohlen [62] - dennoch stellen sie für die meisten MF-Patienten mit Anämie die einzige Behandlungsoption dar, obwohl die Grunderkrankung dadurch nicht beeinflusst wird [63]. Die Behandlung mittels Transfusionen wird nach Maßgabe des behandelnden Arztes anhand der klinischen Präsentation der Anämie durchgeführt [4].

Der G-BA bestätigt im Beratungsgespräch vom 21. Dezember 2022 die grundlegende Patientenrelevanz einer langfristigen Vermeidung von RBC-Transfusionen [4]. Insbesondere die Endpunkte „Anteil an Patienten ohne RBC-Transfusion für 24 Wochen (während der RCT-Phase)“ sowie „Anteil an Patienten ohne RBC-Transfusion und ohne Hb-Wert <8 g/dl für 24 Wochen (während der RCT-Phase)“ wurden bereits in einem früheren Verfahren vom G-BA grundsätzlich als patientenrelevant anerkannt [64]. Außerdem wurden auch weitere transfusionsbezogene Endpunkte im Rahmen früherer Verfahren in der frühen Nutzenbewertung berücksichtigt [65-68].

Da Anämie einen der wichtigsten negativen prognostischen Faktoren bei MF darstellt [69-71] und sowohl die Anämie selbst als auch die mit der Anämie verbundenen RBC-Transfusionen und deren Nebenwirkungen und Folgekomplikationen zu einer relevanten Belastung der Patienten führt [32; 33], ist die spezifische Behandlung der Anämie und in der Folge (langfristige) Vermeidung regelhafter RBC-Transfusionen bzw. die Vermeidung einer Transfusionsabhängigkeit ein wichtiges Therapieziel bei MF.

PROMIS (nur MOMENTUM-Studie)

Der Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS)-Fragebogen misst die selbsteingeschätzte Funktion der oberen Extremitäten (Geschicklichkeit), unteren Extremitäten (Gehen oder Mobilität) und der zentralen Regionen (Nacken, Rücken). Außerdem werden von den Patienten die Aktivitäten des täglichen Lebens eingeschätzt. Das verwendete, validierte Instrument umfasst die 10 Fragen der PROMIS Physical Functioning-Kurzform (Version 10b) [72] und 4 zusätzliche Fragen aus der PROMIS-Datenbankbank [73]. Jede Frage konnte anhand einer 5-stufigen Skala von 1 (nicht in der Lage) bis 5 (ohne Schwierigkeiten) beantwortet werden. Höhere Skalenwerte stehen für eine bessere körperliche Funktion. Der PROMIS-Fragebogen wurde in der RCT-Phase zu Baseline und anschließend zu Woche 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 24 erhoben.

Es wird die Veränderung des Gesamtscore innerhalb der 24 Wochen der RCT-Phase gegenüber Baseline ausgewertet und als supportive Analyse im Anhang 4-I dargestellt. Die Auswertung erfolgt anhand der ITT-Population.

Patientenrelevanz

Die spezifischen Krankheitssymptome und eine damit einhergehende Einschränkung der körperlichen Funktion oder bei den Aktivitäten des täglichen Lebens stellen eine Beeinträchtigung für Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF dar. Eine Verbesserung der körperlichen Funktion oder eine Verbesserung beim Durchführen von Aktivitäten des täglichen Lebens durch die Verringerung der Krankheitssymptome wird gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant eingeschätzt [43].

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben.

PGIC

Der Patient Global Impression of Change (PGIC) ist ein indikations- und symptomübergreifendes, patientenberichtetes Instrument. Der Patient bewertet die Veränderung seiner Symptomatik seit Beginn der Studie anhand einer 7-Punkte-Skala (1 = ganz erheblich verbessert; 2 = deutlich verbessert; 3 = geringfügig verbessert; 4 = nicht verändert; 5 = geringfügig verschlechtert; 6 = deutlich verschlechtert; 7 = ganz erheblich verschlechtert) in den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 [74] und in der Studie MOMENTUM anhand einer 5-Punkte-Skala (1 = stark verbessert; 2 = minimal verbessert; 3 = keine Veränderung; 4 = minimal verschlechtert; 5 = stark verschlechtert) [75]. Der Endpunkt wird in der RCT-Phase zu Woche 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 und 24 (SIMPLIFY-1/2) bzw. zu Woche 12 und Woche 24 (MOMENTUM) erhoben. Ergänzend werden im Anhang 4-I die Ergebnisse der ET-Phase der Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 dargestellt.

Für das Instrument existiert keine validierte und etablierte Minimal Important Difference (minimaler relevanter Unterschied, MID). Dementsprechend wurde die folgende, im Rahmen

des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) etablierte, Auswertung für die Nutzenbewertung herangezogen:

- Responderanalyse: positive Responder (definiert als Patienten mit jeglicher Symptomverbesserung, also „ganz erheblich verbessert“, „deutlich verbessert“ oder „geringfügig verbessert“) zu Woche 24
- Responderanalyse: negative Responder (definiert als Patienten mit jeglicher Symptomverschlechterung, also „ganz erheblich verschlechtert“, „deutlich verschlechtert“ oder „geringfügig verschlechtert“) zu Woche 24

Für die Studie MOMENTUM wird das Instrument sowohl zur Abfrage der Symptomverbesserung/-verschlechterung als auch einer Verbesserung/Verschlechterung der Fatigue herangezogen:

- Responderanalyse: positive Responder (definiert als Patienten mit jeglicher Symptomverbesserung bzw. Fatigueverbesserung, also „stark verbessert“ oder „minimal verbessert“) zu Woche 24
- Responderanalyse: negative Responder (definiert als Patienten mit jeglicher Symptomverschlechterung bzw. Fatigueverschlechterung, also „stark verschlechtert“ oder „minimal verschlechtert“) zu Woche 24

Dieser Endpunkt wird bei den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 anhand der mITT-Population und bei der Studie MOMENTUM anhand der ITT-Population erhoben.

Patientenrelevanz

Die Einschätzung des Patienten zur Veränderung seines Gesundheitszustands ist in der Indikation als patientenrelevant anzusehen [76].

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben.

PGIS (nur MOMENTUM-Studie)

Für den Patient Global Impression of Severity (PGIS) bewertet der Patient den Schweregrad seiner Symptome sowie den Schweregrad seiner Müdigkeit innerhalb der vergangenen Woche anhand einer 4-Punkte-Skala (1 = keine Symptome; 2 = milde Symptome; 3 = moderate Symptome; 4 = schwere Symptome) [77].

Die Beurteilung wurde zu Baseline, bei allen geplanten Visiten (Woche 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 24) in der RCT-Phase und bei der Visite zum Behandlungsabbruch durch die Patienten selbst durchgeführt.

Für das Instrument existiert keine validierte und etablierte MID. Es wird daher die Veränderung innerhalb der 24 Wochen der RCT-Phase gegenüber Baseline ausgewertet und als supportive Analyse im Anhang 4-I dargestellt. Die Auswertung erfolgt anhand der ITT-Population.

Patientenrelevanz

Dieser Endpunkt wurde bereits in anderen Verfahren, unter anderem zur Einschätzung der Fatigue, als patientenrelevant eingestuft [78-81].

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben.

EQ 5D-VAS

Die Visuelle Analog-Skala (VAS) ist eine von zwei Komponenten des EuroQol 5 Dimension 5 Level Health Utility Index (EQ-5D-5L). Mit dem European Quality of Life 5-Dimension VAS (EQ 5D-VAS) erfasst der Patient eigenständig seinen selbst eingeschätzten Gesundheitszustand auf einer vertikalen Skala von 0 bis 100 [82].

Im Dossier erfolgt die Auswertung des EQ 5D-VAS für die Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 anhand von Responderanalysen nach Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)-Methodik (15%):

- Responderanalyse: Verbesserung bzw. Verschlechterung im EQ 5D-VAS-Score um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte bzw. ≤ -15 Punkte) zu Woche 24

Für die Studie MOMENTUM wird die Veränderung innerhalb der 24 Wochen der RCT-Phase gegenüber Baseline ausgewertet und wird als supportive Analyse im Anhang 4-I dargestellt.

Dieser Endpunkt wird bei den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 anhand der mITT-Population und bei der Studie MOMENTUM anhand der ITT-Population erhoben.

Patientenrelevanz

Da der Patient mittels der VAS des EQ-5D selbst die Frage nach seinem gegenwärtigen Gesundheitszustand beantwortet, ist sie als patientenrelevantes Instrument zur Erhebung des Endpunktes Morbidität anzusehen. Die EQ-VAS wurde vom G-BA in der Niederschrift der Beratung [42] und in anderen Verfahren als patientenrelevant anerkannt [59].

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben.

EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (nur MOMENTUM-Studie)

Der 30-teilige European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) misst die Symptomatik sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life, HRQoL) bei Krebspatienten. Dabei wird die Auswertung der Symptomskalen für die Erfassung der Morbidität und die Auswertung der relevanten Funktionsskalen und des globalen Gesundheitszustands zur Erfassung der HRQoL herangezogen [83; 84].

Die 8 Einzelsymptomskalen umfassen:

- Fatigue (3 Items),
- Übelkeit und Erbrechen (2 Items),
- Schmerzen (2 Items),
- Dyspnoe (1 Item),
- Schlaflosigkeit (1 Item),
- Appetitverlust (1 Item),
- Verstopfung (1 Item),
- Diarrhö (1 Item)

Der Patient bewertet seine Krankheitssymptome auf einer Likert-Skala für die vergangene Woche für jede der Skalen anhand der folgenden Kategorien: „überhaupt nicht (1)“, „wenig (2)“, „mäßig (3)“ oder „sehr (4)“. Höhere Skalenwerte stehen hierbei für eine stärkere Ausprägung bzw. eine höhere Zustimmung. Somit bedeutet ein Anstieg des Skalenwerts der Symptomskalen eine Verschlechterung der Symptomatik des Patienten [83; 84].

Der EORTC QLQ-C30 wurde in der RCT-Phase zu Baseline und anschließend zu Woche 12 und Woche 24 erhoben. Für alle Skalen wird die Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 12 und Woche 24 ausgewertet und als supportive Analyse im Anhang 4-I dargestellt. Die Auswertung erfolgt anhand der ITT-Population.

Patientenrelevanz

Die mit der Krankheit einhergehenden spezifischen Symptome erfahren die Patienten selbst als negative Begleiterscheinungen der Erkrankung. Eine Verringerung der Krankheitssymptome wird gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant eingeschätzt [43] und wurde vom G-BA bereits in anderen Verfahren als patientenrelevanter Endpunkt akzeptiert [85; 86].

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben.

4.2.5.2.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Short Form-36 Version 2 (SF-36 v2) (nur SIMPLIFY-1- und SIMPLIFY-2-Studie)

Der Short Form Questionnaire-36 Version 2 (SF-36 v2 Standard Version; Recall-Periode: 4 Wochen) ist ein generischer Fragebogen bestehend aus 36 Fragen [87], der HRQoL in einer Vielzahl von Situationen erfasst [88; 89]. Es handelt sich um ein etabliertes Messinstrument zur Erfassung der Lebensqualität im Rahmen der frühen Nutzenbewertung. Der SF-36 setzt sich zusammen aus 8 Domänen Scores sowie Scores für die körperliche (Physical Component Summary, PCS) und mentale Gesundheit (Mental Component Summary, MCS). Die Domänen werden auf einer Skala von 0-100 bewertet, wobei höhere Werte auf einen besseren Gesundheitsstatus hinweisen. Der SF-36 v2 wurde in der RCT-Phase zu Baseline und zu Woche 4, 8, 12, 16, 20 und 24 erhoben.

Im Dossier wird der SF-36 v2 als Responderanalysen nach IQWiG-Methoden ($\geq 15\%$ der Skalenspannweite) anhand der Normstichprobe [90; 91] zu Woche 24 dargestellt:

- Verbesserung/Verschlechterung des PCS um $\geq 9.4/\leq -9.4$ Punkte
- Verbesserung/Verschlechterung des MCS um $\geq 9.6/\leq -9.6$ Punkte
 - Verbesserung/Verschlechterung Körperliche Funktionsfähigkeit um $\geq 5.7/\leq -5.7$ Punkte
 - Verbesserung/Verschlechterung Soziale Funktionsfähigkeit um $\geq 6.0/\leq -6.0$ Punkte
 - Verbesserung/Verschlechterung Körperliche Rollenfunktion um $\geq 5.4/\leq -5.4$ Punkte
 - Verbesserung/Verschlechterung Körperliche Schmerzen um $\geq 6.0/\leq -6.0$ Punkte
 - Verbesserung/Verschlechterung Psychisches Wohlbefinden um $\geq 7.8/\leq -7.8$ Punkte
 - Verbesserung/Verschlechterung Emotionale Rollenfunktion um $\geq 6.3/\leq -6.3$ Punkte
 - Verbesserung/Verschlechterung Vitalität um $\geq 7.1/\leq -7.1$ Punkte
 - Verbesserung/Verschlechterung Allgemeine Gesundheitswahrnehmung um $\geq 7.1/\leq -7.1$ Punkte [90]

Grundlage für die Bestimmung der MID (15%) stellte die jeweils realisierte Spannweite der Normstichprobe dar (PCS: 7.3-70.1 Punkte; MCS: 5.8-69.9 Punkte [91]). Die Annahme der Extremwerte der Normstichprobe anstelle von theoretisch konstruierbaren Extremwerten des SF-36 v2 deckt sich mit aktuellen Empfehlungen des IQWiG [92; 93].

Dieser Endpunkt wird bei den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 anhand der mITT-Population erhoben.

Patientenrelevanz

Im Rahmen der Erhebung der Lebensqualität ist der SF-36 als patientenrelevant anzusehen und wurde vom G-BA in der Niederschrift der Beratung [42] sowie in anderen Verfahren anerkannt [93-96].

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben.

EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus (nur MOMENTUM-Studie)

Der 30-teilige EORTC QLQ-C30 misst die Symptomatik sowie HRQoL bei Krebspatienten. Dabei wird die Auswertung der Symptomskalen für die Erfassung der Morbidität und die Auswertung der relevanten Funktionsskalen und des globalen Gesundheitszustands zur Erfassung der HRQoL herangezogen [83; 84].

Die 5 Funktionsskalen und der globale Gesundheitsstatus umfassen:

- Globaler Gesundheitsstatus (2 Items)
- Physische Funktion (5 Items)
- Rollenfunktion (2 Items)
- Emotionale Funktion (4 Items)
- Kognitive Funktion (2 Items)
- Soziale Funktion (2 Items)

Für die Mehrheit der Fragen wird eine 4-stufige Likert-Skala von „überhaupt nicht“ bis „sehr“ verwendet. Für die Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustands wird eine 7-stufige Skala von „sehr schlecht“ bis „ausgezeichnet“ verwendet. Alle Fragen wurden im Rückblick auf die letzte Woche gestellt. Eine hohe Punktzahl in einer funktionalen Skala bzw. der Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes bedeutet somit ein hohes Funktionsniveau bzw. einen besseren Gesundheitszustand [83; 84].

Der EORTC QLQ-C30 wurde in der RCT-Phase zu Baseline und anschließend zu Woche 12 und Woche 24 erhoben. Für alle Skalen und für den globalen Gesundheitsstatus wird die Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 12 und Woche 24 ausgewertet und als supportive Analyse im Anhang 4-I dargestellt. Die Auswertung erfolgt bei der Studie MOMENTUM anhand der ITT-Population.

Patientenrelevanz

Die Erhebung der Lebensqualität wird gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant eingeschätzt [43]. Im Rahmen der Erhebung der Lebensqualität ist der EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) als patientenrelevant anzusehen und wurde vom G-BA bereits in anderen Verfahren anerkannt [85; 86].

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben.

4.2.5.2.3.4 Sicherheit

UE wurden in den Studien SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2 und MOMENTUM als Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) erfasst, die zu oder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments und spätestens 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten. Folgende Kategorien unerwünschter Ereignisse werden im Rahmen des Dossiers dargestellt:

- Anzahl an Patienten mit UE (jeglicher Schweregrad)
 - UE nach System Organ Class (SOC) und nach Preferred Terms (PT) (jeglicher Schweregrad) nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2: Version 22.0; MOMENTUM: Version 24.0), die bei $\geq 10\%$ der Patienten oder die bei ≥ 10 Patienten und $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten
- Anzahl an Patienten mit UE nach Schweregrad (\leq Grad 2, \geq Grad 3)
 - $UE \leq$ Grad 2 nach SOC und PT, die bei $\geq 10\%$ der Patienten oder die bei ≥ 10 Patienten und $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten
 - $UE \geq$ Grad 3 nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Patienten oder die bei ≥ 10 Patienten und $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten
- Anzahl an Patienten mit SUE
 - SUE nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Patienten oder die bei ≥ 10 Patienten und $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten
- Anzahl an Patienten mit Therapieabbrüchen aufgrund von UE
 - Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT (deskriptiv)

Für die Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 wird zusätzlich dargestellt:

- Anzahl an Patienten mit UESI und mit einzelnen UESI (jeglicher Schweregrad)
 - UESI und einzelne UESI \leq Grad 2
 - UESI und einzelne UESI \geq Grad 3
- Anzahl an Patienten mit schwerwiegenden UESI und mit einzelnen schwerwiegenden UESI

Für die Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 wurden folgende UESI definiert:

- Periphere Neuropathie Standardised MedDRA Queries (SMQ) (nur engmaschige PT; definiert in Appendix 3 des SAP) und periphere Neuropathie SMQ, die zum Abbruch der Studienmedikation führen [46; 47]
- Nicht-hämatologische Ereignisse MedDRA Search Terms (MST) (exklusive der in Appendix 4 des SAP gelisteten PT) [46; 47]
- Katarakt MST (PT aufgeführt in Appendix 5 des SAP) [46; 47]
- Effekt der ersten Dosis

Supportiv werden im Anhang 4-I die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte aus der ET-Phase von den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 dargestellt. Die o. g. Endpunkte werden bei den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 anhand der mSAF-Population und bei der Studie MOMENTUM anhand der Safety-Population erhoben.

Patientenrelevanz

Das Auftreten von Nebenwirkungen ist ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität und ist somit auch vom IQWiG unter Bezugnahme auf § 35b SGB V als patientenrelevanter Endpunkt definiert. Auch gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verringerung von Nebenwirkungen vorliegt [43].

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁶ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative

⁶ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁷ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{8,6} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier die drei RCTs SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2 und MOMENTUM dargestellt. Eine meta-analytische Zusammenfassung der Studien ist aus medizinischen Gründen nicht möglich. Bei der Studie SIMPLIFY-1 wurden JAKi-naive Patienten eingeschlossen, bei den Studien SIMPLIFY-2 und MOMENTUM jeweils Ruxolitinib- bzw. JAKi-vorbehandelte Patienten mit jedoch unterschiedlichen therapiebedingten Komplikationen in der Vorgeschichte. Dabei hatten in der Studie MOMENTUM alle eingeschlossenen Patienten eine vorangegangene Therapie mit Ruxolitinib und 9 Patienten (4.6%) ebenfalls eine Therapie mit Fedratinib. Zudem wurden in den Studien SIMPLIFY-2 und MOMENTUM verschiedene Komparatoren verwendet.

⁷ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Im vorliegenden Modul 4 A wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für die Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 findet im Rahmen einer post-hoc Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24“ neben der Analyse der mITT-Population auch noch eine Auswertung der mITT-Teilpopulation der Patienten statt, die zu Baseline transfusionsabhängig waren (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3.1).

Die folgenden, in Tabelle 4-10 aufgeführten Sensitivitätsanalysen werden zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und der Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren in Anhang 4-H dargestellt.

Im Rahmen der prädefinierten Sensitivitätsanalysen wurde für die Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 eine Per Protocol (PP)-Population festgelegt, die alle randomisierten Patienten und alle Patienten, die die folgenden Kriterien erfüllen, umfasst:

- mindestens eine Dosis eines randomisierten Studienmedikaments erhalten
- Vorliegen eines Baseline-TSS
- Messung des Baseline-Milzvolumens innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung
- Nur SIMPLIFY-1: Diagnose MF
- Nur SIMPLIFY-1: Einnahme der Studienmedikation für $\geq 80\%$ des geplanten Einnahmezeitraums der RCT-Phase
- Nur SIMPLIFY-2: Wenn eine MF-Therapie vor Studienbeginn gegeben wurde, musste diese für mindestens 2 Wochen vor dem Screening und während des Screening-Zeitraums mit gleichbleibender Dosierung und gleichbleibendem Behandlungsschema eingenommen worden sein

Es werden alle ursprünglich für ITT- und PP-Population der Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 prädefinierten Sensitivitätsanalysen auf Basis der mITT- und modified Per Protocol (mPP)-Population wiederholt (also für Patienten der Population mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline).

Zudem werden post hoc-definierte Sensitivitätsanalysen für die Dauer des Ansprechens dargestellt. Nach der Methodik der im CSR durchgeführten Time-to-event (TTE)-Analysen werden nur die Patienten analysiert, die ein bestimmtes Ereignis (z. B. ein definiertes Ansprechen) erreicht haben [5; 6]. Dieses widerspricht jedoch dem ITT-Prinzip, nach dem alle randomisierten Patienten in die Analyse eingehen. In Abschnitt 4.3.1.3 werden die TTE-Analysen basierend auf der mITT-Population dargestellt und als weitere Sensitivitätsanalysen werden im Anhang 4-H die TTE-Endpunkte nur basierend auf den Patienten mit Ereignis analysiert.

Alle Auswertungen für die MOMENTUM-Studie erfolgten auf Basis der ITT- bzw. Safety-Population und sind dem CSR der Studie MOMENTUM zu entnehmen [8].

Die Ergebnisse der gemäß SAP präspezifizierten Sensitivitätsanalysen bestätigen für alle Studien die Ergebnisse der jeweiligen Primäranalysen [8]. Insgesamt sind die Ergebnisse somit als robust einzuschätzen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-10: Liste der im Dossier dargestellten Sensitivitätsanalysen

Endpunkt	Studie (Patientenpopulation)	Analyse
Prädefinierte Sensitivitätsanalysen		
Milzansprechen	SIMPLIFY-1 (JAKi-naive Patienten) SIMPLIFY-2 (Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten)	Milzansprechrates zu Woche 12 und Woche 24: Analyse basierend auf dem mPP-Analyseset
		Milzansprechrates zu Woche 12 und Woche 24: Nicht-stratifizierte exakte sowie Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Analyse mit dem mITT-Analyseset ohne Adjustierung
		Milzansprechrates zu Woche 24 Last observation carried forward (LOCF): Bei Teilnehmern mit fehlendem Milzvolumen zu 24 Wochen wurde das letzte verfügbare Milzvolumen verwendet um das Milzvolumen zu 24 Wochen zu imputieren. Patienten wurden als Non-Responder gewertet, wenn ein nicht verfügbares Milzvolumen aufgrund einer Splenektomie, eines früheren Absetzens der Studienmedikation in der RCT-Phase bis Woche 24 durch ein symptomatisches Wachstum der Milz, Krankheitsprogression oder Tod auftrat und wurden nicht in die Analyse einbezogen
	SIMPLIFY-1 (JAKi-naive Patienten)	Milzansprechrates zu Woche 24: Nicht-Unterlegenheit von MMB gegenüber RUX mithilfe eines Fixed-Margin-Ansatz (oder Methode der unteren Grenze des 95% KI) mit einer Spanne von 16% basierend auf historischen Daten. Diese Sensitivitätsanalyse wurden im SAP geplant, jedoch wurde für den CSR keine tabellarische Auswertung durchgeführt. Daher erfolgte für das vorliegende Nutzenbewertungsdossier keine gesonderte Auswertung.
Symptomansprechen (mittels mMPN-SAF TSS)	SIMPLIFY-1 (JAKi-naive Patienten) SIMPLIFY-2 (Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten)	Rate des Symptomansprechens (zu Woche 12 und zu Woche 24): Analyse basierend auf dem mPP-Analyseset
		Rate des Symptomansprechens (zu Woche 12 und zu Woche 24): Nicht-stratifizierte exakte sowie CMH-Analyse mit dem mITT-Analyseset ohne Adjustierung
		Rate des Symptomansprechens (zu Woche 12 und zu Woche 24) mit erweiterten Kriterien: Nicht-stratifizierte exakte sowie CMH-Analyse mit dem mITT-Analyseset ohne Adjustierung
		Rate des Symptomansprechens (zu Woche 24) LOCF: Patienten mit fehlendem TSS zu Woche 24, die die Behandlungsphase abgeschlossen oder vorzeitig abgebrochen haben, werden anhand der letzten 20 täglichen TSS-Bewertungen vor Tag 176 oder dem letzten Tag der Teilnahme imputiert. Sind diese 20 täglichen post-Baseline TSS nicht verfügbar, werden diese Patienten als Non-Responder betrachtet. Die Daten der Patienten mit fehlendem TSS zu Woche 24, die die Behandlungsphase vorzeitig aufgrund eines symptomatischen Wachstums der Milz, Progression der Krankheit oder des Todes abgebrochen haben, wurden nicht imputiert und

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Studie (Patientenpopulation)	Analyse
		<p>als Non-Responder betrachtet.</p>
	SIMPLIFY-1 (JAKi-naive Patienten)	<p>Symptomansprechen zu Woche 24: Nicht-Unterlegenheit von MMB gegenüber RUX mithilfe eines Fixed-Margin-Ansatz (oder Methode der unteren Grenze des 95% KI) mit einer Spanne von 16% basierend auf historischen Daten.</p> <p>Diese Sensitivitätsanalyse wurde ursprünglich laut SAP geplant, jedoch wurde für den CSR keine tabellarische Auswertung durchgeführt. Daher erfolgte für das vorliegende Nutzenbewertungsdossier keine gesonderte Auswertung.</p>
Transfusionsbezogene Endpunkte: Transfusionsunabhängigkeit	SIMPLIFY-1 (JAKi-naive Patienten) SIMPLIFY-2 (Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten)	<p>Rate der RBC-Transfusionen während der Behandlungsphase bis einschließlich Woche 24: Analyse basierend auf dem mPP-Analyseset</p> <p>Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit (RR-TI) (zu Woche 12 und zu Woche 24): Analyse basierend auf dem mPP-Analyseset</p> <p>Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit (RR-TI) (zu Woche 12 und zu Woche 24): Nicht-stratifizierte exakte sowie CMH-Analyse mit dem mITT-Analyseset ohne Adjustierung</p> <p>Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit (RR-TI) (zu Woche 24) LOCF: Der TI-Status der Patienten, deren letzte Teilnahme an der Behandlungsphase vor Tag 162 war und aufgrund von anderen Gründen als eines symptomatischen Wachstums der Milz, Progression der Krankheit oder des Todes vorzeitig abgebrochen haben wurde imputiert. Patienten, deren letzte Teilnahme an der Behandlungsphase vor Tag 162 war und vorzeitig abgebrochen haben aufgrund eines symptomatischen Wachstums der Milz, Progression der Krankheit oder des Todes wurden nicht imputiert und als nicht TI nach 24 Wochen betrachtet.</p>
Transfusionsbezogene Endpunkte: Transfusionsabhängigkeit	SIMPLIFY-1 (JAKi-naive Patienten) SIMPLIFY-2 (Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten)	<p>Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsabhängigkeit (RR-TD) (zu Woche 12 und zu Woche 24): Analyse basierend auf dem mPP-Analyseset</p> <p>Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsabhängigkeit (RR-TD) (zu Woche 12 und zu Woche 24): Nicht-stratifizierte exakte sowie CMH-Analyse mit dem mITT-Analyseset ohne Adjustierung</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Studie (Patientenpopulation)	Analyse
		Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsabhängigkeit (RR-TD) (zu Woche 24) LOCF: Der TD-Status der Patienten, deren letzte Teilnahme in der Behandlungsphase vor Tag 162 war und aufgrund von anderen Gründen als eines symptomatischen Wachstums der Milz, Progression der Krankheit oder des Todes vorzeitig abgebrochen haben, wurde imputiert. Patienten, deren letzte Teilnahme in der Behandlungsphase vor Tag 162 war und vorzeitig abgebrochen haben aufgrund eines symptomatischen Wachstums der Milz, Progression der Krankheit oder des Todes wurden nicht imputiert und als nicht TD zu Woche 24 betrachtet.
Post hoc definierte Sensitivitätsanalysen		
Milzansprechen	SIMPLIFY-1 (JAKi-naive Patienten) SIMPLIFY-2 (Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten)	Dauer des Milzansprechens: Es gehen nur die Patienten in die Analyse ein, die ein Milzansprechen haben (Patienten der mITT mit Verringerung des Milzvolumens $\geq 35\%$ gegenüber Baseline)
Transfusionsbezogene Endpunkte: Transfusionsunabhängigkeit	SIMPLIFY-1 (JAKi-naive Patienten) SIMPLIFY-2 (Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten)	Dauer der RBC-Transfusionsunabhängigkeit: Es gehen nur die Patienten in die Analyse ein, die ein Ansprechen erreicht haben (RBC-Transfusionsunabhängigkeit)
Transfusionsbezogene Endpunkte: Transfusionsfreiheit	SIMPLIFY-1 (JAKi-naive Patienten) SIMPLIFY-2 (Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten)	Dauer des RBC-transfusionsfreien Ansprechens: Es gehen nur die Patienten in die Analyse ein, die ein Ansprechen erreicht haben (RBC-Transfusionsfreiheit) Dauer des transfusionsfreien Ansprechens (jegliche Art der Transfusion): Es gehen nur die Patienten in die Analyse ein, die ein Ansprechen erreicht haben (Transfusionsfreiheit für jegliche Art der Transfusion)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Innerhalb von Modul 4 A werden Analysen für die, in der nachfolgenden Tabelle 4-11 dargestellten, potenziellen Effektmodifikatoren vorgelegt.

Tabelle 4-11: Übersicht über die potenziellen Effektmodifikatoren der Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2

Subgruppe	SIMPLIFY-1	SIMPLIFY-2	Rationale
Alter	<65 Jahre vs. ≥65 Jahre	<65 Jahre vs. ≥65 Jahre	Die Prognose wird, neben anderen Faktoren, vom Alter der Patienten bestimmt. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung liegt bei 65 Jahren [39].
Geschlecht	männlich vs. weiblich	männlich vs. weiblich	-
Region	westliche Länder (Frankreich, Deutschland, Großbritannien, Dänemark, Niederlande, Schweden, Italien, Österreich, Belgien, Spanien, Israel, Australien, Kanada und USA) vs. Östliche Länder (Bulgarien, Tschechische Republik, Polen, Ungarn, Rumänien, Singapur, Südkorea, Taiwan und Japan)	Nordamerika (USA, Kanada) vs. Europa (Italien, Frankreich, Deutschland, Spanien, Vereintes Königreich)	Die Einteilung der Regionen wurde so gewählt, dass die für die Subgruppenanalysen nötige Patientenanzahl in den Subgruppenkategorien erreicht wird.
IPSS 3/DIPSS 3-Level Risiko zu Baseline	Basierend auf IPSS 3: Intermediärrisiko 1 vs. Intermediärrisiko 2 vs. Hochrisiko	Basierend auf DIPSS 3: Intermediärrisiko 1 vs. Intermediärrisiko 2 vs. Hochrisiko	Prognosescores wie beispielsweise der IPSS werden in der Praxis zur Risikoeinschätzung verwendet. Auch die Entscheidung, ob eine Therapie notwendig ist und welche Therapie begonnen wird, wird mithilfe des Prognosescores getroffen. Die Scores basierten hauptsächlich auf den Befunden des peripheren Blutbildes und dem Vorhandensein von Allgemeinsymptomen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung [39].
IPSS 2/DIPSS 2-Level Risiko zu Baseline	Basierend auf IPSS 2: Intermediärrisiko (1 und 2) vs. Hochrisiko	Basierend auf DIPSS 2: Intermediärrisiko (1 und 2) vs. Hochrisiko	s.o.
Anämie-Level zu Baseline	Hb-Spiegel <8 g/dl vs. ≥8 g/dl	Hb-Spiegel <8 g/dl vs. ≥8 g/dl	Gemäß den Kriterien der <i>National Cancer Institute Common Terminology</i>

Subgruppe	SIMPLIFY-1	SIMPLIFY-2	Rationale
			<i>Criteria for Adverse Events</i> (NCI-CTCAE) ist ein Hb-Wert <10 g/dl einer moderaten Anämie und ein Hb-Wert <8 g/dl einer schwergradigen Anämie zuzuordnen [10]. Auf Basis der klinischen Praxis wird ein Hb-Wert <10 g/dl als Richtwert für eine behandlungsbedürftige Anämie allgemein anerkannt [11-16].
Diagnose zu Baseline	PMF vs. Post-PV-MF vs. Post-ET-MF	PMF vs. Post-PV-MF vs. Post-ET-MF	-
TSS zu Baseline	<18 vs. ≥18	<18 vs. ≥18	Präspezifiziert (in SIMPLIFY-2)
Milzvolumen zu Baseline	< Median vs. ≥ Median (der mITT-Population)	< Median vs. ≥ Median (der mITT-Population)	Präspezifiziert
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Weitere Subgruppenanalysen waren in den SAP der Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 für spezifische Endpunkte prädefiniert und werden ergänzend im Anhang 4-G dargestellt.

Alle Auswertungen für die MOMENTUM-Studie erfolgen auf Basis der ITT- bzw. Safety-Population – die Ergebnisse der gemäß SAP präspezifizierten Subgruppenanalysen sind dem CSR der Studie MOMENTUM zu entnehmen [8].

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁰ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹¹ und Rücker (2012)¹² vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹³.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{14, 15, 16}

⁹ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹⁰ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹¹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹² Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹³ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁴ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁵ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁶ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
SIMPLIFY-1 (GS-US-352-0101)	ja	nein ^a	abgeschlossen	24 Wochen doppelblinde Behandlung Optionale ET-Phase: Behandlung mit Momelotinib bis zu weiteren 216 Wochen	Momelotinib Ruxolitinib
SIMPLIFY-2 (GS-US-352-1214)	nein	nein ^a	abgeschlossen	24 Wochen randomisierte Behandlung Optionale ET-Phase: Behandlung mit Momelotinib bis zu weiteren 204 Wochen	Momelotinib BAT
MOMENTUM	ja	nein ^a	abgeschlossen	24 Wochen doppelblinde Behandlung Optionale ET-Phase: Behandlung mit Momelotinib bis zu 180 Wochen Studie wurde vom Sponsor beendet, nachdem alle Patienten mindestens 24 Wochen der ET-Phase oder das Sicherheit-Follow-up	Momelotinib Danazol

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				beendet hatten. Die Patienten erhielten die Möglichkeit zu der Extended Access Studie SRA-MMB-436 5 teilzunehmen und weiterhin mit Momelotinib behandelt zu werden sowie am Überlebens-Follow-up teilzunehmen.	
<p>a: Kein direktes Sponsoring zur Zeit der Studiendurchführung, aber Übernahme durch pharmazeutischen Unternehmer zu einem späteren Zeitpunkt. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information hat den Stand vom 18.12.2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-12 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
	Nicht zutreffend

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

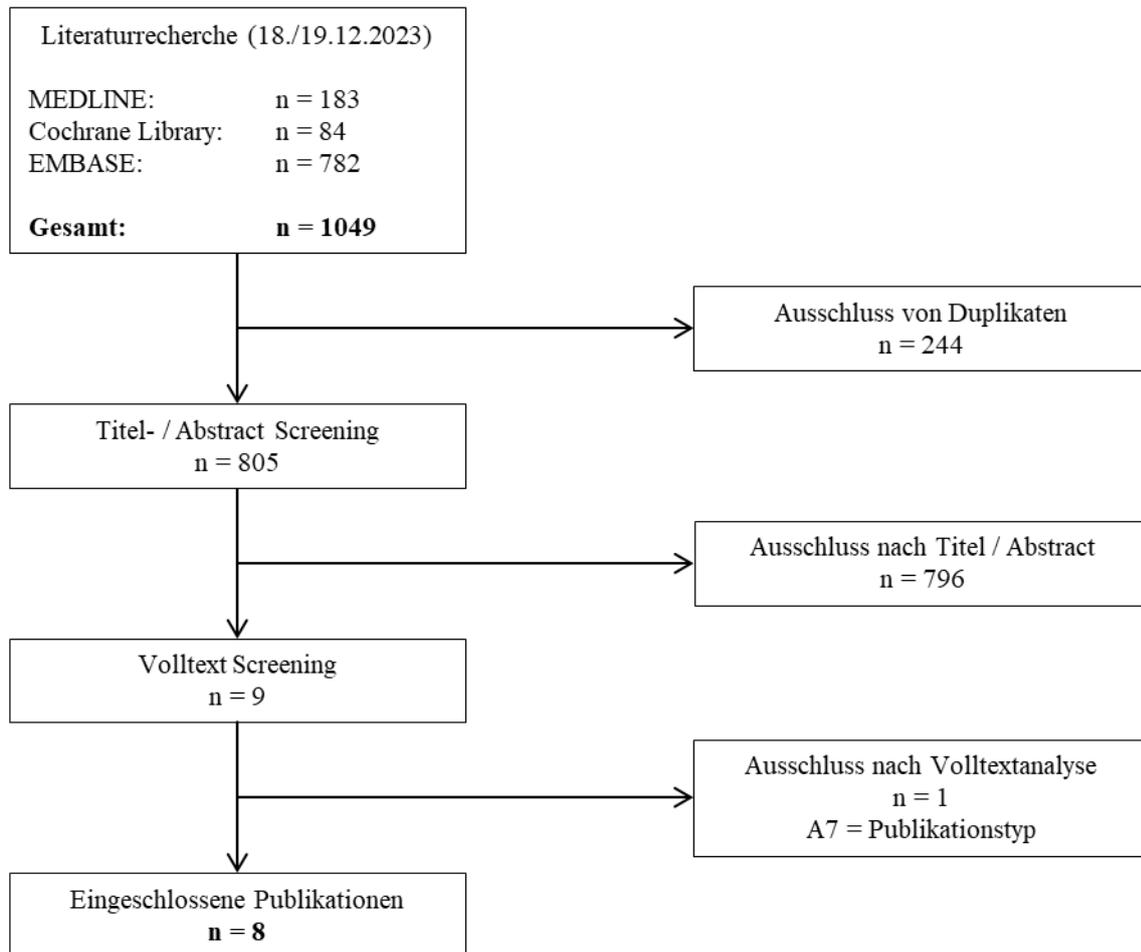


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche ergab insgesamt 1049 Treffer. Nach Ausschluss von 244 Duplikaten wurden die verbleibenden 805 Publikationen von zwei Personen unabhängig voneinander basierend auf den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Relevanz selektiert. Nach dem Screening von Titel und Abstract wurden 796 Publikationen ausgeschlossen. Es wurden 9 Publikationen im Volltext gesichtet und letztlich 8 als relevant eingeschlossen. Die 8 Publikationen beziehen sich auf die Studien SIMPLIFY-1 [30; 97; 98], SIMPLIFY-2 [30; 98; 99] und MOMENTUM [63; 100-102].

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-12) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^{a)})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
SIMPLIFY-1	clinicaltrials.gov: NCT01969838 [103] EU-CTR: 2013-002707-33 [104] ICTRP: Nct01969838 [105]	ja	ja	abgeschlossen
SIMPLIFY-2	clinicaltrials.gov: NCT02101268 [106] EU-CTR: 2013-005007-13 [107] ICTRP: Euctr2013-005007-13-It [108]	ja	ja	abgeschlossen
MOMENTUM	clinicaltrials.gov: NCT04173494 [109] EU-CTR: 2019-000583-18 [110]	ja	ja	abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^{a)})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
	ICTRP: Nct04173494 [111]			
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>Es konnte auch über das Clinical Trials Information System (CTIS) der Europäischen Union keine zusätzliche Studie identifiziert werden.</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information hat den Stand vom 18.12.2023.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-12) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-15: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
SIMPLIFY-2	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fedratinib (Myelofibrose): Modul 3 [112] Modul 4 [113] Es befinden sich in diesen Quellen keine weiteren Daten, die nicht bereits durch die identifizierten Publikationen und Studienunterlagen mit erfasst sind. Deshalb werden diese Quellen im Folgenden nicht weiter herangezogen.	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Die Suche nach direkt vergleichenden Studien in der für diese Bewertung relevanten Indikation auf der Website des G-BA ergab einen relevanten Treffer. Im Dossier zur Nutzenbewertung des Wirkstoffes Fedratinib wird die Studie SIMPLIFY-2 und die dazugehörigen Publikationen zitiert. Diese wurden bereits zuvor in der Liste des pharmazeutischen Unternehmers, in der bibliographischen Literaturrecherche sowie in der Suche der Studienregister identifiziert. Es befinden sich in diesen Quellen somit keine weiteren Daten, die nicht bereits durch die identifizierte Publikation und Studienunterlagen mit erfasst sind. Deshalb werden diese Quellen im Folgenden nicht weiter herangezogen.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information hat den Stand vom 18.12.2023.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gespon-serte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien-berichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
SIMPLIFY-1	ja	nein ^e	nein ^f	ja [5]	ja [103-105]	ja [30; 97; 98]
SIMPLIFY-2	nein	nein ^e	nein ^f	ja [6]	ja [106-108]	ja [30; 98; 99]
MOMENTUM	ja	nein ^e	nein ^f	ja [7; 8; 114]	ja [109-111]	ja [63; 100; 101]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Kein direktes Sponsoring zur Zeit der Studiendurchführung, aber Übernahme durch pharmazeutischen Unternehmer zu einem späteren Zeitpunkt</p> <p>f: Die Durchführung der Studie erfolgte vor der Übernahme durch den pharmazeutischen Unternehmer zu einem späteren Zeitpunkt.</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
JAKi-naive Patienten						
SIMPLIFY-1	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die zuvor keine Behandlung mit einem JAKi erhalten haben	Randomisierte Patienten: Momelotinib (n=215) Ruxolitinib (n=217) mITT (Patienten mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline): Momelotinib (n=86) Ruxolitinib (n=94)	Screening-Phase: 5 Wochen RCT-Phase: 24 Wochen Optionale ET-Phase: Behandlung mit Momelotinib bis zu weiteren 216 Wochen Nachbeobachtungsphase: 12 Wochen Überlebens-Follow-up: etwa alle 6 Monate bis zu 5 Jahren oder bis zum Ende der Studie <u>Datenschnitte:</u> 1. Datenschnitt (Ende der RCT-Phase für alle Patienten): 12. September 2016 (Interim-Analyse Woche 24) 2. Datenschnitt: 12. September 2017 Finaler Datenschnitt: 01. Juli 2019 (ersetzt	Die Studie wurde in 22 Ländern durchgeführt: Nordamerika (USA, Kanada), Europa (Frankreich, Polen, Vereinigtes Königreich, Spanien, Deutschland, Rumänien, Bulgarien, Belgien, Schweden, Niederlande, Ungarn, Tschechien, Dänemark, Österreich), Australien, Asien (Japan, Israel, Singapur, Republik Korea, Taiwan) 12/2013 – 05/2019	<u>Primärer Endpunkt</u> Milz-Ansprechräte <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> • TSS-Wert • Erythrozyten-Transfusionen • Abhängigkeit und Unabhängigkeit von Erythrozyten-Transfusionen • Gesamtüberleben • Leukämische Transformation • PGIC • MPN-SAF • EQ-5D-5L • SF-36v2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
				die ersten beiden Datenschnitte)		
Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten						
SIMPLIFY-2	RCT, offen, parallel	Erwachsene Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, deren vorherige Behandlung mit Ruxolitinib mit Anämie und/oder Thrombozytopenie verbunden war	Randomisierte Patienten: Momelotinib (n=104) BAT (n=52) mITT (Patienten mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline): Momelotinib (n=66) BAT (n=39)	Screening-Phase: bis zu 30 Tage RCT-Phase 24 Wochen Optionale ET-Phase mit Momelotinib bis zu weiteren 204 Wochen Nachbeobachtungsphase: 12 Wochen Überlebens-Follow-up: etwa alle 6 Monate bis zu 5 Jahren oder bis zum Ende der Studie <u>Datenschnitte:</u> 1. Datenschnitt (Ende der RCT-Phase für alle Patienten): 28. Juli 2016 (Interim-Analyse Woche 24) 2. Datenschnitt: 12. September 2017 (Interim-Analyse Woche 48)	Kanada, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Spanien, dem Vereinigten Königreich, USA 06/2014 – 04/2019	<u>Primärer Endpunkt</u> Milz-Ansprechräte <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> • TSS-Wert • Erythrozyten-Transfusionen • Abhängigkeit und Unabhängigkeit von Erythrozyten-Transfusionen • PGIC • MPN-SAF • EQ-5D-5L • SF-36v2 • Gesamtüberleben • Leukämische Transformation

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Finaler Datenschnitt: 25. Juni 2019 (ersetzt die ersten beiden Datenschnitte)		
MOMENTUM	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene, anämische Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die zuvor mit einem zugelassenen JAKi behandelt wurden	Randomisierte Patienten: Momelotinib (n=130) Danazol (n=65)	Screening-Phase: 6 Wochen Baseline-Phase: 7 Tage RCT-Phase: 24 Wochen Optionale ET-Phase: Behandlung mit Momelotinib bis zu 180 Wochen oder Patienten, die Danazol erhalten haben und die durch die Behandlung einen klinischen Nutzen zu Woche 24 hatten konnten die Behandlung mit Danazol für weitere 24 Wochen weiterführen (bis zu Woche 48) Sicherheit-Follow-up: 30 Tage nach der	Europa, Nordamerika, Asien, Australasien 02/2020 – 12/2022	<u>Primäre Endpunkte (dual)^a</u> <ul style="list-style-type: none"> • MFSAF TSS-Ansprechrage • Transfusionsunabhängigkeit <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> • Milz-Ansprechrage • Veränderung des MFSAF TSS gegenüber Baseline • Erythrozyten-Transfusionen • Sicherheit • Gesamtüberleben • Veränderungen der krankheitsbezogenen Fatigue • EQ-5D

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				<p>letzten Dosis Überlebens-Follow-up (mit Überprüfung der leukämischen Transformation): bis zu 7 Jahren nach der ersten Dosis</p> <p><u>Datenschnitt:</u> (Ende der RCT-Phase für alle Patienten) 03. Dezember 2021</p> <p>Der Datenschnitt vom 03. Dezember 2021 wurde für alle Wirksamkeitsanalysen der 24-wöchigen RCT-Phase verwendet, ausgenommen davon sind die Analysen der Endpunkte „Rate der Transfusionsunabhängigkeit“ und „Milzansprechen zu Woche 24“.</p> <p>Aufgrund eines Studienteilnehmers im MMB-Arm, der eine nicht erlaubte MF-Therapie</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatische Milzprogression

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				erhalten hat, wurde für die Analyse dieser beiden Endpunkte der Datenschnitt der Schließung der Datenbank am 17. Januar 2023 verwendet. Dieser Studienteilnehmer wurde für die genannten Endpunkte als Non-Responder gewertet.		
<p>a: In Abstimmung mit der Zulassungsbehörde wurde der Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit als zweiter primärer Endpunkt dual zum anderen primären Endpunkt MFSAF TSS-Ansprechrage ausgewertet [114]. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>						

Die vorliegende Evidenz wird im Folgenden in Abhängigkeit des Vorbehandlungsstatus – getrennt für Patienten, die nicht mit JAKi therapiert wurden oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden – dargestellt.

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen der Studie SIMPLIFY-1 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Momelotinib	Ruxolitinib	Dosisanpassungen, Therapieunterbrechungen und Dosissteigerungen während der Behandlungsphase
<i>JAKi-naïve Patienten</i>			
SIMPLIFY-1	200 mg Momelotinib einmal täglich morgens (als Tablette) + Ruxolitinib-Placebo zweimal täglich (ein oder zwei Tabletten in Abhängigkeit von Screening-Laborwerten)	Ruxolitinib zweimal täglich, Dosierung abhängig von Screening-Laborwerten (Thrombozytenzahl, CrCl und AST/ALT) 20 mg, 15 mg, 10 mg oder 5 mg (als Tablette) + Momelotinib-Placebo einmal täglich morgens	<i>Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung:</i> bei Momelotinib und Ruxolitinib aufgrund von arzneimittelbedingter Thrombozytopenie, niedrigen ANC-Werten, klinisch relevanter nicht-hämatologische Toxizität des Grades 3 oder 4, Blutungsereignissen \geq Grad 2. <i>Dosissteigerung:</i> Momelotinib: Dosissteigerung in 50 mg-Schritten bis zu einem Maximum von 200 mg pro Tag bei unzureichender Wirksamkeit und nach Verbesserung der unerwünschten Ereignisse möglich. Ruxolitinib: Dosissteigerung in 5 mg-Schritten bis zu einem Maximum von 25 mg pro Tag bei unzureichender Wirksamkeit und nach Verbesserung der unerwünschten Ereignisse möglich.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Interventionen der Studien SIMPLIFY-2 und MOMENTUM – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	MMB	Vergleichsarm	Dosisanpassungen, Therapieunterbrechungen und Dosissteigerungen während der Behandlungsphase	Vorbehandlung
<i>Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten</i>				
SIMPLIFY-2	200 mg Momelotinib einmal täglich morgens (als Tablette)	BAT Behandlung und Dosierung der BAT nach einem Behandlungsschema, das vom Prüfarzt in Übereinstimmung mit dem Behandlungsstandard festgelegt wurde. Therapie konnte während der Studie jederzeit geändert werden, außer während der Screening-Phase. Keine aktive Therapie war eine zulässige Option. Zu den möglichen Therapien im BAT-Arm gehörten Ruxolitinib, Chemotherapie (z. B. Hydroxyurea), Anagrelid, Kortikosteroide, hämatopoetische Wachstumsfaktoren, immunmodulatorische Mittel, Androgene oder Interferone und möglicherweise auch keine Therapie der MF.	<i>Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung:</i> bei Momelotinib aufgrund von arzneimittelbedingter Thrombozytopenie, niedrigen ANC-Werten, klinisch relevanter nicht-hämatologische Toxizität des Grades 3 oder 4, Blutungsereignissen \geq Grad 2. <i>Dosissteigerung:</i> in 50 mg-Schritten bis zu einem Maximum von 200 mg pro Tag bei unzureichender Wirksamkeit und nach Verbesserung der unerwünschten Ereignisse möglich.	<i>Dauer der Ruxolitinib-Behandlung vor Randomisierung</i> mITT ^a : <12 Wochen: 21 (20.0%) \geq 12 Wochen: 71 (67.6%) Keine Angabe: 13 (12.4%) Median: 42.86 Wochen
MOMENTUM	200 mg Momelotinib einmal täglich morgens (als Tablette) + Danazol-Placebokapseln zweimal täglich (morgens und abends)	Danazol 600 mg Danazol (Tagesgesamtdosis), aufgeteilt in 300 mg morgens und abends (als Kapseln) + Momelotinib-Placebo einmal täglich morgens	Während des randomisierten Behandlungszeitraums konnte die Behandlung mit Momelotinib oder Danazol aufgrund von Thrombozytopenie, Neutropenie oder anderen Toxizitäten nach Ermessen des Prüfarztes für bis zu 28 Tage unterbrochen oder nach einem Stufenschema reduziert werden.	<i>Dauer der JAKi-Behandlung vor Randomisierung und Ausschleichen der Vortherapie vor Screening</i> ITT: <12 Wochen: 5 (2.6%) \geq 12 Wochen: 190 (97.4%) Median: 98.57 Wochen Bei Patienten mit

Studie	MMB	Vergleichsarm	Dosisanpassungen, Therapieunterbrechungen und Dosissteigerungen während der Behandlungsphase	Vorbehandlung
				<p>laufender JAKi-Therapie zum Zeitpunkt des Screenings sollte die JAKi-Therapie über einen Zeitraum von ≥ 1 Woche ausgeschlichen werden. Bei Patienten, die eine niedrige Dosis eines JAKi erhalten (z. B. Ruxolitinib 5 mg einmal täglich), kann mit Zustimmung des Sponsors eine verkürztes oder kein Ausschleichen durchgeführt werden. Ein behandlungsfreies Intervall begann ≥ 7 Tage vor Tag BL1.</p>
<p>a: Für 12.4% (9.1% im MMB-Arm und 17.9% im RUX-Arm) der Patienten der mITT in der Studie SIMPLIFY-2, wurden keine Informationen zu Beginn/Dauer der vorangegangenen RUX-Behandlung zur Baseline erfasst; eine erfolgte RUX-Vorbehandlung wurde von den Prüfern bestätigt. Diese Patienten wurden in der Darstellung dieser Werte nicht berücksichtigt.</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>				

In Tabelle 4-20 bis Tabelle 4-23 sind die Baselinecharakteristika der Patienten innerhalb der ITT der Studien SIMPLIFY-1 (JAKi-naive Patienten), SIMPLIFY-2 und MOMENTUM (Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten) mit einem Baseline- Hb-Wert < 10 g/dl aufgeführt (mITT).

JAKi-naive Patienten

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie SIMPLIFY-1 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT)

SIMPLIFY-1 mITT-Population^a	RCT-Phase		
	MMB^b (N=86)	RUX^b (N=94)	Gesamt (N=180)
Patientencharakteristika			
Alter^c (Jahre), n	86	94	180
MW (SD)	68.5 (8.98)	65.9 (9.09)	67.1 (9.11)
Median	70.0	68.0	68.5
Q1, Q3	64.0, 75.0	62.0, 72.0	63.0, 73.0
Min, Max	41, 85	25, 86	25, 86
Altersgruppe, n (%)	86	94	180
<65 Jahre	24 (27.9%)	36 (38.3%)	60 (33.3%)
≥65 Jahre	62 (72.1%)	58 (61.7%)	120 (66.7%)
Geschlecht, n (%)	86	94	180
Männlich	50 (58.1%)	56 (59.6%)	106 (58.9%)
Weiblich	36 (41.9%)	38 (40.4%)	74 (41.1%)
Region, n (%)	86	94	180
Westeuropa	53 (61.6%)	51 (54.3%)	104 (57.8%)
Osteuropa	25 (29.1%)	36 (38.3%)	61 (33.9%)
Asien	8 (9.3%)	7 (7.4%)	15 (8.3%)
Abstammung, n (%)	86	94	180
Weiß	69 (80.2%)	76 (80.9%)	145 (80.6%)
Schwarz oder Afroamerikanisch	2 (2.3%)	0	2 (1.1%)
Indigene Bevölkerung Hawaiis/der pazifischen Inseln	0	0	0
Asiatisch	7 (8.1%)	8 (8.5%)	15 (8.3%)
Indigene Bevölkerung Amerikas/Alaskas	0	0	0
Nicht zulässig	6 (7.0%)	10 (10.6%)	16 (8.9%)
Andere	2 (2.3%)	0	2 (1.1%)
Ethnie, n (%)	86	94	180
Hispanoamerikaner/Lateinamerikaner	1 (1.2%)	2 (2.1%)	3 (1.7%)
Nicht-Hispanoamerikaner/Lateinamerikaner	78 (90.7%)	80 (85.1%)	158 (87.8%)
Nicht zulässig	7 (8.1%)	12 (12.8%)	19 (10.6%)
Körpergewicht (kg), n	86	94	180
MW (SD)	69.7 (13.78)	70.9 (13.32)	70.3 (13.52)
Median	68.0	67.3	68.0
Q1, Q3	61.0, 75.8	61.0, 80.7	61.0, 78.4
Min, Max	41, 104	44, 111	41, 111
Körpergröße (cm), n	85	92	177
MW (SD)	167.2 (10.39)	169.7 (9.95)	168.5 (10.21)
Median	167.0	168.9	168.0
Q1, Q3	159.0, 175.0	163.4, 177.4	161.5, 176.0

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mITT-Population</i> ^a	RCT-Phase		
	MMB ^b (N=86)	RUX ^b (N=94)	Gesamt (N=180)
Min, Max	145, 190	143, 193	143, 193
BMI^d (kg/m²), n	85	92	177
MW (SD)	24.9 (4.07)	24.5 (3.19)	24.7 (3.63)
Median	24.4	24.1	24.2
Q1, Q3	22.0, 26.7	22.0, 26.4	22.0, 26.5
Min, Max	18, 37	18, 35	18, 37
Krankheitsmerkmale			
MF-Krankheitstyp, n (%)	86	94	180
Post-ET-MF	16 (18.6%)	28 (29.8%)	44 (24.4%)
Post-PV-MF	11 (12.8%)	12 (12.8%)	23 (12.8%)
PMF	59 (68.6%)	54 (57.4%)	113 (62.8%)
Zeit seit der MF-Diagnose (Jahre)^e, n	86	94	180
MW (SD)	3.2 (3.86)	3.1 (4.41)	3.1 (4.14)
Median	1.7	1.6	1.7
Q1, Q3	0.6, 4.0	0.3, 2.7	0.4, 3.8
Min, Max	0.1, 22.9	0.1, 22.0	0.1, 22.9
Milzvolumen (cm³), n	86	94	180
MW (SD)	1981.4 (776.14)	2285.2 (1286.90)	2140.1 (1081.50)
Median	1788.1	1958.5	1837.1
Q1, Q3	1429.9, 2532.6	1367.7, 2831.1	1423.6, 2688.6
Min, Max	352, 4027	686, 9022	352, 9022
Tastbare Milzgröße (cm), n	86	94	180
MW (SD)	12.1 (5.65)	12.5 (5.54)	12.3 (5.58)
Median	12.0	11.5	12.0
Q1, Q3	7.0, 16.0	8.0, 16.5	8.0, 16.0
Min, Max	5, 30	5, 28	5, 30
Tastbare Milzgröße, n (%)	86	94	180
<10 cm	33 (38.4%)	32 (34.0%)	65 (36.1%)
≥10 cm	53 (61.6%)	62 (66.0%)	115 (63.9%)
Total Symptom Score (TSS), n	85	93	178
MW (SD)	19.0 (13.72)	18.1 (11.90)	18.5 (12.77)
Median	17.6	16.3	16.8
Q1, Q3	6.3, 29.3	8.9, 24.9	7.8, 25.7
Min, Max	0, 50	0, 45	0, 50
Bewertungen der Knochenmarkfibrose, n (%)	86	94	180
0	0	1 (1.1%)	1 (0.6%)
1	5 (5.8%)	5 (5.3%)	10 (5.6%)
2	21 (24.4%)	23 (24.5%)	44 (24.4%)
3	58 (67.4%)	64 (68.1%)	122 (67.8%)
Fehlend	2 (2.3%)	1 (1.1%)	3 (1.7%)
International Prognostic Scoring	86	94	180

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mITT-Population</i> ^a	RCT-Phase		
	MMB ^b (N=86)	RUX ^b (N=94)	Gesamt (N=180)
System (IPSS), n (%)			
Low Risk: 0 Punkte	0	0	0
Intermediate-1 Risk: 1 oder 2 Punkte	2 (2.3%)	4 (4.3%)	6 (3.3%)
Intermediate-2 Risk: 3 oder 4 Punkte	26 (30.2%)	20 (21.3%)	46 (25.6%)
High: ≥4 Punkte	58 (67.4%)	70 (74.5%)	128 (71.1%)
ECOG Performance Status, n (%)	86	94	180
Grad 0	30 (34.9%)	24 (25.5%)	54 (30.0%)
Grad 1	48 (55.8%)	56 (59.6%)	104 (57.8%)
Grad 2	8 (9.3%)	14 (14.9%)	22 (12.2%)
Grad 3	0	0	0
Grad 4	0	0	0
Grad 5	0	0	0
Zytogenetische Bewertung, n (%)	86	94	180
Zytogenetische Bewertung durchgeführt	59 (68.6%)	61 (64.9%)	120 (66.7%)
Normal	32 (37.2%)	35 (37.2%)	67 (37.2%)
Abnormal: +8, -7/7q-, i(17q), -5/5q-, 12p-, inv(3), 11q23 Rearrangement	3 (3.5%)	4 (4.3%)	7 (3.9%)
Abnormal: 3 oder mehr Abnormalitäten (komplexer Karyotyp)	6 (7.0%)	5 (5.3%)	11 (6.1%)
Abnormal, andere	18 (20.9%)	17 (18.1%)	35 (19.4%)
Zytogenetische Bewertung nicht erhoben	27 (31.4%)	33 (35.1%)	60 (33.3%)
JAK2V617F-Mutation (zuvor erhoben), n (%)	86	94	180
Getestet	75 (87.2%)	85 (90.4%)	160 (88.9%)
Positiv	39 (45.3%)	56 (59.6%)	95 (52.8%)
Negativ	36 (41.9%)	29 (30.9%)	65 (36.1%)
Unbekannt	0	0	0
Nicht getestet	11 (12.8%)	9 (9.6%)	20 (11.1%)
Calreticulin-Mutation, n (%)	86	94	180
Negativ	11 (12.8%)	8 (8.5%)	19 (10.6%)
Positiv: Typ 1/Typ 1-Like	0	1 (1.1%)	1 (0.6%)
Positiv: Typ 2/Typ 2-Like	0	1 (1.1%)	1 (0.6%)
Positiv: Typ nicht spezifiziert	6 (7.0%)	4 (4.3%)	10 (5.6%)
Unbekannt (nicht erhoben oder kein Ergebnis)	69 (80.2%)	80 (85.1%)	149 (82.8%)
Hämatologische und transfusionsbezogene Charakteristika			
Hämoglobin (g/dl), n	86	94	180
MW (SD)	8.6 (0.95)	8.7 (1.00)	8.6 (0.98)
Median	8.6	9.0	8.8
Q1, Q3	7.9, 9.4	8.1, 9.6	7.9, 9.5
Min, Max	6, 10	6, 10	6, 10
Hämoglobin-Spiegel, n (%)	86	94	180
<8 g/dl	28 (32.6%)	21 (22.3%)	49 (27.2%)

SIMPLIFY-1 mITT-Population^a	RCT-Phase		
	MMB^b (N=86)	RUX^b (N=94)	Gesamt (N=180)
≥8 g/dl	58 (67.4%)	73 (77.7%)	131 (72.8%)
<10 g/dl	86 (100.0%)	94 (100.0%)	180 (100.0%)
Niedrigster Hämoglobin-Wert (g/dl), innerhalb der 8 Wochen vor Randomisierung, n	86	94	180
MW (SD)	7.8 (1.17)	8.0 (1.17)	7.9 (1.17)
Median	7.9	8.2	8.0
Q1, Q3	7.0, 8.6	7.3, 8.9	7.2, 8.8
Min, Max	4, 10	5, 10	4, 10
Niedrigster Hämoglobin-Wert (g/dl) innerhalb der 12 Wochen vor Randomisierung, n	86	94	180
MW (SD)	7.8 (1.21)	7.9 (1.24)	7.8 (1.22)
Median	7.8	8.2	8.0
Q1, Q3	7.0, 8.5	7.2, 8.9	7.1, 8.8
Min, Max	4, 10	5, 10	4, 10
Transfusionsabhängigkeit^f, n (%)	86	94	180
Ja	49 (57.0%)	43 (45.7%)	92 (51.1%)
Nein	37 (43.0%)	51 (54.3%)	88 (48.9%)
Transfusionsunabhängigkeit^g, n (%)	86	94	180
Ja	25 (29.1%)	41 (43.6%)	66 (36.7%)
Nein	61 (70.9%)	53 (56.4%)	114 (63.3%)
Transfundierte RBC-Einheiten innerhalb der 8 Wochen vor Randomisierung^h, n	86	94	180
MW (SD)	2.5 (3.31)	2.2 (3.30)	2.4 (3.30)
Median	2.0	0.0	1.0
Q1, Q3	0.0, 4.0	0.0, 3.0	0.0, 4.0
Min, Max	0, 17	0, 13	0, 17
Transfundierte RBC-Einheiten innerhalb der 12 Wochen vor Randomisierung^h, n	86	94	180
MW (SD)	3.1 (3.77)	2.8 (4.21)	2.9 (4.00)
Median	2.0	0.0	2.0
Q1, Q3	0.0, 4.0	0.0, 4.0	0.0, 4.0
Min, Max	0, 20	0, 16	0, 20
Thrombozytenzahl (10³/mcl), n	86	94	180
MW (SD)	229.3 (155.88)	292.3 (323.20)	262.2 (258.47)
Median	186.5	205.0	192.5
Q1, Q3	126.0, 290.0	135.0, 373.0	132.5, 322.0
Min, Max	62, 884	54, 2865	54, 2865

SIMPLIFY-1 mITT-Population^a	RCT-Phase		
	MMB^b (N=86)	RUX^b (N=94)	Gesamt (N=180)
Höhe der Thrombozytenzahl, n (%)	86	94	180
<100 × 10 ³ /mcl	13 (15.1%)	13 (13.8%)	26 (14.4%)
≥100 × 10 ³ /mcl und ≤200 × 10 ³ /mcl	36 (41.9%)	34 (36.2%)	70 (38.9%)
>200 × 10 ³ /mcl	37 (43.0%)	47 (50.0%)	84 (46.7%)
Leukozyten (10³/mcl), n	86	94	180
MW (SD)	10.7 (11.05)	12.7 (13.67)	11.8 (12.50)
Median	8.2	7.1	7.4
Q1, Q3	4.6, 12.4	4.5, 16.8	4.5, 13.9
Min, Max	2, 83	2, 73	2, 83
Absolute Neutrophilenzahl (10³/mcl), n	85	89	174
MW (SD)	7.8 (9.18)	9.7 (11.10)	8.8 (10.22)
Median	5.1	5.1	5.1
Q1, Q3	3.1, 9.7	2.9, 12.5	2.9, 10.4
Min, Max	1, 69	1, 67	1, 69
<p>a: Die mITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline.</p> <p>b: Für die Gruppen „MMB“ und „RUX“ wird Baseline definiert als die letzte Untersuchung vor oder am Datum der Randomisierung.</p> <p>c: Das Alter wurde ab dem Datum der Randomisierung in Jahren berechnet.</p> <p>d: Body Mass Index (BMI) (kg/m²) = [(Gewicht (kg) /Größe (cm)²]* 10,000</p> <p>e: Zeit seit der MF-Diagnose (Jahre) = (Datum der Randomisierung – Datum des Beginns der Myelofibrose +1) / 365.25</p> <p>f: Transfusionsabhängigkeit (Transfusion Dependence, TD) wird definiert als: mindestens 4 Einheiten an RBC-Transfusionen oder Hämoglobinlevel <8 g/dl in den vorangegangenen 8 Wochen. Fälle, die mit klinisch manifesten Blutungen einhergehen, werden ausgeschlossen.</p> <p>g: Transfusionsunabhängigkeit (Transfusion Independence, TI) wird definiert als: keine RBC-Transfusionen und Hämoglobinlevel nicht <8 g/dl in den vorangegangenen 12 Wochen. Fälle, die mit klinisch manifesten Blutungen einhergehen, werden ausgeschlossen</p> <p>h: Rate der transfundierten RBC-Einheiten innerhalb der 8 (oder 12) Wochen vor der Randomisierung = Die Gesamtzahl der transfundierten RBC-Einheiten innerhalb der 8 (12) Wochen vor der Randomisierung / 56 (oder 84) Tage/ 30.4375)</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: [9] Tabelle 1.0401, 1.0501, 1.0701</p>			

Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie SIMPLIFY-2 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT)

SIMPLIFY-2 mITT-Population^a	RCT-Phase		
	MMB^b (N=66)	BAT^b (N=39)	Gesamt (N=105)
Patientencharakteristika			
Alter (Jahre), n	66	39	105
MW (SD)	67.7 (7.21)	70.4 (7.11)	68.7 (7.26)
Median	67.0	70.0	69.0
Q1, Q3	62.0, 72.0	65.0, 76.0	64.0, 74.0
Min, Max	51, 92	52, 82	51, 92
Altersgruppe, n (%)	66	39	105
<65 Jahre	24 (36.4%)	9 (23.1%)	33 (31.4%)
≥65 Jahre	42 (63.6%)	30 (76.9%)	72 (68.6%)
Geschlecht, n (%)	66	39	105
Männlich	52 (78.8%)	18 (46.2%)	70 (66.7%)
Weiblich	14 (21.2%)	21 (53.8%)	35 (33.3%)
Region, n (%)	66	39	105
Nord-Amerika	29 (43.9%)	7 (17.9%)	36 (34.3%)
Europa	37 (56.1%)	32 (82.1%)	69 (65.7%)
Abstammung, n (%)	66	39	105
Weiß	54 (81.8%)	34 (87.2%)	88 (83.8%)
Schwarz oder Afroamerikanisch	5 (7.6%)	0	5 (4.8%)
Indigene Bevölkerung Hawaiis/der pazifischen Inseln	0	0	0
Asiatisch	0	0	0
Indigene Bevölkerung Amerikas/Alaskas	0	0	0
Nicht zulässig	7 (10.6%)	5 (12.8%)	12 (11.4%)
Ethnie, n (%)	66	39	105
Hispanoamerikaner/Lateinamerikaner	3 (4.5%)	4 (10.3%)	7 (6.7%)
Nicht-Hispanoamerikaner/Lateinamerikaner	53 (80.3%)	30 (76.9%)	83 (79.0%)
Nicht erhoben	10 (15.2%)	5 (12.8%)	15 (14.3%)
Körpergewicht (kg), n	66	38	104
MW (SD)	79.5 (15.21)	72.9 (15.21)	77.1 (15.46)
Median	77.1	73.7	75.1
Q1, Q3	68.9, 88.0	62.0, 81.3	67.5, 87.0
Min, Max	48, 127	44, 104	44, 127
Körpergröße (cm), n	55	34	89
MW (SD)	173.5 (8.49)	166.9 (9.05)	171.0 (9.25)
Median	175.0	166.5	171.0
Q1, Q3	166.9, 179.4	160.0, 175.0	164.5, 178.0
Min, Max	157, 193	151, 184	151, 193

<i>SIMPLIFY-2</i> <i>mITT-Population</i> ^a	RCT-Phase		
	MMB ^b (N=66)	BAT ^b (N=39)	Gesamt (N=105)
BMI (kg/m²), n	55	34	89
MW (SD)	26.4 (4.72)	26.1 (4.08)	26.3 (4.46)
Median	25.4	25.6	25.4
Q1, Q3	23.5, 27.5	22.9, 29.8	23.5, 28.2
Min, Max	19, 43	17, 33	17, 43
Krankheitsmerkmale			
MF-Krankheitstyp, n (%)	66	39	105
Post-ET-MF	13 (19.7%)	8 (20.5%)	21 (20.0%)
Post-PV-MF	8 (12.1%)	8 (20.5%)	16 (15.2%)
PMF	45 (68.2%)	23 (59.0%)	68 (64.8%)
Zeit seit der MF-Diagnose (Jahre)^c, n	65	39	104
MW (SD)	6.0 (6.59)	5.1 (4.75)	5.7 (5.96)
Median	3.2	3.9	3.8
Q1, Q3	2.2, 8.0	2.1, 6.8	2.1, 7.6
Min, Max	0.3, 33.5	0.2, 24.9	0.2, 33.5
Milzvolumen (cm³), n	66	39	105
MW (SD)	2625.5 (1467.27)	2299.6 (1157.20)	2504.4 (1363.77)
Median	2576.8	2049.3	2329.9
Q1, Q3	1340.9, 3541.6	1369.2, 2804.3	1369.2, 3114.6
Min, Max	392, 6740	458, 5299	392, 6740
Tastbare Milzgröße (cm), n	66	39	105
MW (SD)	13.5 (6.29)	12.5 (6.12)	13.1 (6.22)
Median	12.5	12.0	12.0
Q1, Q3	8.0, 18.0	8.0, 16.0	8.0, 18.0
Min, Max	5, 27	5, 30	5, 30
Tastbare Milzgröße, n (%)	66	39	105
<10 cm	22 (33.3%)	15 (38.5%)	37 (35.2%)
≥10 cm	44 (66.7%)	24 (61.5%)	68 (64.8%)
Total Symptom Score (TSS), n	66	39	105
MW (SD)	16.7 (11.23)	20.7 (15.72)	18.2 (13.14)
Median	14.1	16.7	14.8
Q1, Q3	8.5, 23.7	7.4, 30.0	8.5, 25.9
Min, Max	0, 53	0, 56	0, 56
Bewertungen der Knochenmarkfibrose, n (%)	66	39	105
0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
1	6 (9.1%)	1 (2.6%)	7 (6.7%)
2	12 (18.2%)	9 (23.1%)	21 (20.0%)
3	45 (68.2%)	24 (61.5%)	69 (65.7%)
Fehlend	3 (4.5%)	4 (10.3%)	7 (6.7%)

SIMPLIFY-2 mITT-Population^a	RCT-Phase		
	MMB^b (N=66)	BAT^b (N=39)	Gesamt (N=105)
Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS), n (%)	66	39	105
Low Risk: 0 Punkte	0	0	0
Intermediate-1 Risk: 1 oder 2 Punkte	5 (7.6%)	7 (17.9%)	12 (11.4%)
Intermediate-2 Risk: 3 oder 4 Punkte	44 (66.7%)	24 (61.5%)	68 (64.8%)
High: ≥4 Punkte	17 (25.8%)	8 (20.5%)	25 (23.8%)
ECOG Performance Status, n (%)	66	39	105
Grad 0	19 (28.8%)	15 (38.5%)	34 (32.4%)
Grad 1	44 (66.7%)	18 (46.2%)	62 (59.0%)
Grad 2	3 (4.5%)	6 (15.4%)	9 (8.6%)
Grad 3	0	0	0
Grad 4	0	0	0
Grad 5	0	0	0
Zytogenetische Bewertung, n (%)	66	39	105
Zytogenetische Bewertung durchgeführt	49 (74.2%)	26 (66.7%)	75 (71.4%)
Normal	27 (40.9%)	11 (28.2%)	38 (36.2%)
Abnormal: +8, -7/7q-, i(17q), -5/5q-, 12p-, inv(3), 11q23 Rearrangement	5 (7.6%)	3 (7.7%)	8 (7.6%)
Abnormal: 3 oder mehr Abnormalitäten (komplexer Karyotyp)	8 (12.1%)	4 (10.3%)	12 (11.4%)
Abnormal, andere	9 (13.6%)	8 (20.5%)	17 (16.2%)
Zytogenetische Bewertung nicht erhoben	17 (25.8%)	13 (33.3%)	30 (28.6%)
JAK2V617F-Mutation (zuvor erhoben), n (%)	66	39	105
Getestet	65 (98.5%)	36 (92.3%)	101 (96.2%)
Positiv	43 (65.2%)	27 (69.2%)	70 (66.7%)
Negativ	22 (33.3%)	9 (23.1%)	31 (29.5%)
Unbekannt	0	0	0
Nicht getestet	1 (1.5%)	3 (7.7%)	4 (3.8%)
Calreticulin-Mutation, n (%)	66	39	105
Negativ	7 (10.6%)	1 (2.6%)	8 (7.6%)
Positiv: Typ 1/Typ 1-Like	3 (4.5%)	1 (2.6%)	4 (3.8%)
Positiv: Typ 2/Typ 2-Like	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Positiv: Typ nicht spezifiziert	4 (6.1%)	3 (7.7%)	7 (6.7%)
Unbekannt (nicht erhoben oder kein Ergebnis)	51 (77.3%)	34 (87.2%)	85 (81.0%)
Ruxolitinib-Vorbehandlung			
Dauer der erhaltenen Ruxolitinib-Therapie vor der Randomisierung (Wochen), n^d	60	32	92
MW (SD)	62.75 (63.332)	62.50 (56.200)	62.66 (60.634)
Median	43.64	42.86	42.86
Q1, Q3	13.50, 87.21	10.21, 115.07	13.07, 101.36
Min, Max	5.86, 257.57	3.71, 171.71	3.71, 257.57

<i>SIMPLIFY-2</i> <i>mITT-Population</i> ^a	RCT-Phase		
	MMB ^b (N=66)	BAT ^b (N=39)	Gesamt (N=105)
Dauer der erhaltenen Ruxolitinib-Therapie vor der Randomisierung, n (%) ^d			
Fehlend	6 (9.1%)	7 (17.9%)	13 (12.4%)
<12 Wochen	13 (19.7%)	8 (20.5%)	21 (20.0%)
Patient erhielt ebenfalls nach Randomisierung RUX	-	7 (17.9%)	-
≥12 Wochen	47 (71.2%)	24 (61.5%)	71 (67.6%)
Patient erhielt ebenfalls nach Randomisierung RUX	-	24 (61.5%)	-
Hämatologische und transfusionsbezogene Charakteristika			
Hämoglobin (g/dl), n	66	39	105
MW (SD)	8.2 (0.89)	8.8 (0.75)	8.4 (0.88)
Median	8.1	8.7	8.5
Q1, Q3	7.6, 8.8	8.3, 9.5	7.8, 9.0
Min, Max	6, 10	7, 10	6, 10
Hämoglobin-Spiegel, n (%)	66	39	105
<8 g/dl	27 (40.9%)	6 (15.4%)	33 (31.4%)
≥8 g/dl	39 (59.1%)	33 (84.6%)	72 (68.6%)
<10 g/dl	66 (100.0%)	39 (100.0%)	105 (100.0%)
Niedrigster Hämoglobin-Wert (g/dl) innerhalb der 8 Wochen vor Randomisierung, n	66	39	105
MW (SD)	7.4 (0.83)	7.9 (0.99)	7.6 (0.92)
Median	7.6	7.6	7.6
Q1, Q3	6.7, 7.9	7.1, 8.7	7.0, 8.2
Min, Max	5, 9	6, 10	5, 10
Niedrigster Hämoglobin-Wert (g/dl) innerhalb der 12 Wochen vor Randomisierung, n	66	39	105
MW (SD)	7.2 (0.83)	7.8 (0.99)	7.4 (0.94)
Median	7.2	7.6	7.4
Q1, Q3	6.7, 7.8	7.1, 8.6	6.8, 8.1
Min, Max	5, 9	6, 10	5, 10
Transfusionsabhängigkeit ^e , n (%)	66	39	105
Ja	52 (78.8%)	25 (64.1%)	77 (73.3%)
Nein	14 (21.2%)	14 (35.9%)	28 (26.7%)
Transfusionsunabhängigkeit ^f , n (%)	66	39	105
Ja	5 (7.6%)	9 (23.1%)	14 (13.3%)
Nein	61 (92.4%)	30 (76.9%)	91 (86.7%)
Transfundierte RBC-Einheiten innerhalb der 8 Wochen vor Randomisierung, n	66	39	105
MW (SD)	4.4 (3.64)	3.8 (3.63)	4.2 (3.63)
Median	4.0	3.0	3.0
Q1, Q3	1.0, 8.0	1.0, 6.0	1.0, 7.0

SIMPLIFY-2 mITT-Population^a	RCT-Phase		
	MMB^b (N=66)	BAT^b (N=39)	Gesamt (N=105)
Min, Max	0, 12	0, 15	0, 15
Transfundierte RBC-Einheiten innerhalb der 12 Wochen vor Randomisierung, n	66	39	105
MW (SD)	5.6 (4.75)	4.8 (4.24)	5.3 (4.56)
Median	5.0	4.0	5.0
Q1, Q3	2.0, 10.0	1.0, 7.0	2.0, 8.0
Min, Max	0, 18	0, 15	0, 18
Anzahl an Patienten mit RBC-Transfusion während der RUX-Behandlung; RUX-Dosisanpassung auf <20 mg BID mit Toxizität: Thrombozytopenie CTCAE-Grad ≥3, Anämie CTCAE-Grad ≥3 oder Hämatom [Blutung] CTCAE-Grad ≥3, n (%)	66	39	105
RBC-Transfusion während der RUX-Behandlung	44 (66.7%)	33 (84.6%)	77 (73.3%)
RUX-Dosisanpassung auf <20 mg BID mit Toxizität:			
Thrombozytopenie CTCAE-Grad ≥3	10 (15.2%)	4 (10.3%)	14 (13.3%)
Anämie CTCAE-Grad ≥3	27 (40.9%)	8 (20.5%)	35 (33.3%)
Hämatom [Blutung] CTCAE-Grad ≥3	3 (4.5%)	2 (5.1%)	5 (4.8%)
Keines der genannten	0	0	0
Thrombozytenzahl (10³/mcl), n	64	39	103
MW (SD)	186.4 (161.60)	123.5 (95.39)	162.6 (143.04)
Median	125.5	91.0	107.0
Q1, Q3	75.5, 273.5	64.0, 151.0	65.0, 192.0
Min, Max	32, 777	28, 509	28, 777
Höhe der Thrombozytenzahl, n (%)	64	39	103
<100 × 10 ³ /mcl	25 (37.9%)	20 (51.3%)	45 (42.9%)
≥100 × 10 ³ /mcl und ≤200 × 10 ³ /mcl	21 (31.8%)	13 (33.3%)	34 (32.4%)
>200 × 10 ³ /mcl	18 (27.3%)	6 (15.4%)	24 (22.9%)
Leukozyten (10³/mcl), n	66	39	105
MW (SD)	12.0 (15.78)	10.6 (13.40)	11.5 (14.89)
Median	6.8	5.5	6.1
Q1, Q3	3.4, 15.2	3.1, 12.4	3.3, 14.6
Min, Max	2, 90	1, 64	1, 90
Absolute Neutrophilenzahl (10³/mcl), n	66	38	104
MW (SD)	8.8 (13.12)	7.3 (9.40)	8.2 (11.87)
Median	4.2	3.7	4.0
Q1, Q3	2.2, 11.5	1.8, 6.5	2.1, 9.7
Min, Max	1, 75	1, 40	1, 75
a: Die mITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline.			
b: Für die Gruppen „MMB“, „BAT“ und „Weiterführung MMB“ wird Baseline definiert als die letzte Untersuchung vor oder am Datum der Randomisierung.			

<i>SIMPLIFY-2</i> <i>mITT-Population</i> ^a	RCT-Phase		
	MMB ^b (N=66)	BAT ^b (N=39)	Gesamt (N=105)
<p>c: Zeit seit der MF-Diagnose (Jahre) = (Datum der Randomisierung – Datum des Beginns der Myelofibrose +1) / 365.25</p> <p>d: Dauer der erhaltenen Ruxolitinib-Therapie vor der Randomisierung (Wochen) = (Datum der letzten Dosis – Datum der ersten Dosis +1) / 7 (unabhängig von Unterbrechungen). Für 12.4% (9.1% im MMB-Arm und 17.9% im RUX-Arm) der Patienten der mITT in der Studie SIMPLIFY-2, wurden keine Informationen zu Beginn/Dauer der vorangegangenen RUX-Behandlung zur Baseline erfasst; eine erfolgte RUX-Vorbehandlung wurde von den Prüfern bestätigt. Diese Patienten wurden in der Darstellung dieser Werte nicht berücksichtigt.</p> <p>e: Transfusionsabhängigkeit (Transfusion Dependence, TD) wird definiert als: mindestens 4 Einheiten an RBC-Transfusionen oder Hämoglobinlevel <8 g/dl in den vorangegangenen 8 Wochen. Fälle, die mit klinisch manifesten Blutungen einhergehen, werden ausgeschlossen.</p> <p>f: Transfusionsunabhängigkeit (Transfusion Independence, TI) wird definiert als: keine RBC-Transfusionen und Hämoglobinlevel nicht <8 g/dl in den vorangegangenen 12 Wochen. Fälle, die mit klinisch manifesten Blutungen einhergehen, werden ausgeschlossen.</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: [9] Tabelle 1.0101, 1.0301, 1.0401, 1.0501, 1.0601, 1.1101</p>			

Tabelle 4-22: Erhaltene Arzneimittel im BAT-Arm der Studie SIMPLIFY-2 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT)

<i>SIMPLIFY-2</i> <i>mITT-Population</i> ^a	BAT (N=39)
Seit der Randomisierung erhaltene Arzneimittel, n (%)	
Ruxolitinib	35 (89.74%)
Hydroxyurea	6 (15.38%)
Prednison/Prednisolon	4 (10.26%)
Danazol	3 (7.69%)
Anagrelide	1 (2.56%)
Aranesp	1 (2.56%)
ESA	1 (2.56%)
Keine Therapie ^b	1 (2.56%)
Thalidomid	1 (2.56%)
<p>a: Die mITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline.</p> <p>b: Keine Therapie bedeutet, dass seit der Randomisierung kein Medikament eingenommen wurde.</p> <p>Die seit der Randomisierung erhaltenen Arzneimittelkombinationen sind in Tabelle 2.7001 gelistet.</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: [9] Tabelle 2.7001</p>	

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie MOMENTUM – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

<i>MOMENTUM</i> <i>ITT-Population</i> ^a	RCT-Phase		
	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Gesamt (N=195)
Patientencharakteristika			
Alter (Jahre), n	130	65	195
MW (SD)	69.85 (8.24)	71.46 (6.99)	70.38 (7.86)
Median	71.00	72.00	71.00
Q1, Q3	65.00, 75.00	67.00, 78.00	66.00, 76.00
Min, Max	38.0, 86.0	54.0, 86.0	38.0, 86.0
Altersgruppe, n (%)	130	65	195
<65 Jahre	29 (22.3%)	11 (16.9%)	40 (20.5%)
≥65 Jahre	101 (77.7%)	54 (83.1%)	155 (79.5%)
Geschlecht, n (%)	130	65	195
Männlich	79 (60.8%)	44 (67.7%)	123 (63.1%)
Weiblich	51 (39.2%)	21 (32.3%)	72 (36.9%)
Region, n (%)	130	65	195
Asien	11 (8.5%)	6 (9.2%)	17 (8.7%)
Australasien	4 (3.1%)	3 (4.6%)	7 (3.6%)
Europa	98 (75.4%)	44 (67.7%)	142 (72.8%)
Nordamerika	17 (13.1%)	12 (18.5%)	29 (14.9%)
Abstammung, n (%)	130	65	195
Asiatisch	12 (9.2%)	6 (9.2%)	18 (9.2%)
Schwarz oder Afroamerikanisch	2 (1.5%)	2 (3.1%)	4 (2.1%)
Weiß	107 (82.3%)	50 (76.9%)	157 (80.5%)
Andere	7 (5.4%)	5 (7.7%)	12 (6.2%)
Fehlend	2 (1.5%)	2 (3.1%)	4 (2.1%)
Ethnie, n (%)	130	65	195
Hispanoamerikaner/Lateinamerikaner	5 (3.8%)	6 (9.2%)	11 (5.6%)
Nicht-Hispanoamerikaner/Lateinamerikaner	115 (88.5%)	54 (83.1%)	169 (86.7%)
Nicht berichtet	9 (6.9%)	3 (4.6%)	12 (6.2%)
Unbekannt	1 (0.8%)	2 (3.1%)	3 (1.5%)
BMI (kg/m²), n	129	63	192
MW (SD)	25.20 (3.69)	25.66 (6.02)	25.35 (4.58)
Median	24.77	24.14	24.57
Q1, Q3	22.95, 27.12	22.22, 27.78	22.67, 27.35
Min, Max	15.8, 41.8	16.7, 56.0	15.8, 56.0
BMI-Kategorie (kg/m²), n (%)	130	65	195
<18.5 kg/m ²	2 (1.5%)	1 (1.5%)	3 (1.5%)
18.5 kg/m ² bis <25 kg/m ²	65 (50.0%)	37 (56.9%)	102 (52.3%)
25 kg/m ² bis <30 kg/m ²	51 (39.2%)	16 (24.6%)	67 (34.4%)
≥30 kg/m ²	11 (8.5%)	9 (13.8%)	20 (10.3%)

MOMENTUM ITT-Population^a	RCT-Phase		
	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Gesamt (N=195)
Krankheitsmerkmale			
MF-Krankheitstyp, n (%)	130	65	195
Post-ET-MF	25 (19.2%)	8 (12.3%)	33 (16.9%)
Post-PV-MF	27 (20.8%)	11 (16.9%)	38 (19.5%)
PMF	78 (60.0%)	46 (70.8%)	124 (63.6%)
Milzvolumen (lokal ermittelt) (cm³), n	126	61	187
MW (SD)	2563.77 (1619.17)	2305.54 (1337.11)	2479.54 (1534.07)
Median	2239.00	2031.00	2141.20
Q1, Q3	1520.00, 3263.00	1438.00, 2860.00	1454.00, 3209.00
Min, Max	117.2, 10518.0	575.5, 8224.0	117.2, 10518.0
Milzvolumen (zentral ermittelt) (cm³), n	129	63	192
MW (SD)	2367.10 (1302.27)	2287.95 (1154.83)	2341.13 (1253.33)
Median	2112.02	2059.27	2105.42
Q1, Q3	1445.45, 2954.82	1446.35, 2816.89	1445.90, 2884.02
Min, Max	609.5, 9717.2	627.7, 6016.1	609.5, 9717.2
Tastbare Milzlänge unterhalb des linken Rippenbogens, n	121	60	181
MW (SD)	12.50 (6.23)	11.78 (6.04)	12.26 (6.16)
Median	11.00	10.50	11.00
Q1, Q3	8.00, 16.00	7.25, 14.50	8.00, 16.00
Min, Max	2.0, 39.0	5.0, 35.0	2.0, 39.0
Tastbare Milzlänge unterhalb des linken Rippenbogens (eCRF), n (%)	130	65	195
<12 cm	66 (50.8%)	32 (49.2%)	98 (50.3%)
≥12 cm	55 (42.3%)	28 (43.1%)	83 (42.6%)
Fehlend	9 (6.9%)	5 (7.7%)	14 (7.2%)
Tastbare Milzlänge unterhalb des linken Rippenbogens (IXRS), n (%)	130	65	195
<12 cm	59 (45.4%)	31 (47.7%)	90 (46.2%)
≥12 cm	71 (54.6%)	34 (52.3%)	105 (53.8%)
Total Symptom Score (TSS), n (%)	130	65	195
MW (SD)	27.96 (13.84)	25.70 (12.79)	27.21 (13.51)
Median	26.43	23.57	25.43
Q1, Q3	16.71, 38.00	15.33, 36.14	16.29, 36.86
Min, Max	5.2, 67.7	4.9, 53.7	4.9, 67.7
Total Symptom Score (TSS) (eCRF), n (%)	130	65	195
<22	53 (40.8%)	26 (40.0%)	79 (40.5%)
≥22	77 (59.2%)	39 (60.0%)	116 (59.5%)
Total Symptom Score (TSS) (IXRS), n (%)	130	65	195
<22	51 (39.2%)	25 (38.5%)	76 (39.0%)

MOMENTUM ITT-Population^a	RCT-Phase		
	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Gesamt (N=195)
≥22	79 (60.8%)	40 (61.5%)	119 (61.0%)
Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS), n (%)	130	65	195
Low Risk: 0 Punkte	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Intermediate-1 Risk: 1 – 2 Punkte	7 (5.4%)	3 (4.6%)	10 (5.1%)
Intermediate-2 Risk: 3 – 4 Punkte	72 (55.4%)	40 (61.5%)	112 (57.4%)
High Risk: 5 – 6 Punkte	50 (38.5%)	19 (29.2%)	69 (35.4%)
Fehlend	1 (0.8%)	3 (4.6%)	4 (2.1%)
Dynamic International Prognostic Scoring System-Plus (DIPSS-plus), n (%)	130	65	195
Low Risk: 0 Punkte	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Intermediate-1 Risk: 1 Punkt	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Intermediate-2 Risk: 2 – 3 Punkte	41 (31.5%)	20 (30.8%)	61 (31.3%)
High Risk: 4 – 6 Punkte	49 (37.7%)	23 (35.4%)	72 (36.9%)
Fehlend	40 (30.8%)	22 (33.8%)	62 (31.8%)
ECOG Performance Status, n (%)	130	65	195
Grad 0	16 (12.3%)	15 (23.1%)	31 (15.9%)
Grad 1	83 (63.8%)	34 (52.3%)	117 (60.0%)
Grad 2	31 (23.8%)	16 (24.6%)	47 (24.1%)
Grad 3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Grad 4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
JAK2-Mutationsstatus, n (%)	128	63	191
Positiv	97 (74.6%)	51 (78.5%)	148 (75.9%)
Negativ	28 (21.5%)	12 (18.5%)	40 (20.5%)
Unbekannt	3 (2.3%)	0 (0.0%)	3 (1.5%)
JAKi-Vorbehandlung			
Vorangegangene JAKi-Therapie	130	65	195
Ruxolitinib	130 (100.0%)	65 (100.0%)	195 (100.0%)
Fedratinib	7 (5.4%)	2 (3.1%)	9 (4.6%)
Dauer der vorangegangenen JAKi-Therapie vor der Randomisierung, n (%)	130	65	195
<12 Wochen	3 (2.3%)	2 (3.1%)	5 (2.6%)
≥12 Wochen	127 (97.7%)	63 (96.9%)	190 (97.4%)
Dauer der vorangegangenen JAKi-Therapie vor der Randomisierung (Wochen), n	130	65	195
MW (SD)	138.52 (123.02)	124.83 (120.03)	133.96 (121.89)
Median	98.71	95.86	98.57
Q1, Q3	39.86, 194.14	36.00, 151.14	39.57, 191.14
Min, Max	4.1, 477.0	4.0, 617.6	4.0, 617.6

MOMENTUM ITT-Population^a	RCT-Phase		
	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Gesamt (N=195)
Dauer der vorangegangenen Ruxolitinib-Therapie vor der Randomisierung (Wochen), n	130	65	195
MW (SD)	135.96 (120.94)	123.69 (117.09)	131.87 (119.51)
Median	96.14	95.86	95.86
Q1, Q3	39.86, 193.00	36.00, 151.14	39.57, 185.57
Min, Max	4.1, 477.0	4.0, 583.6	4.0, 583.6
Vorherige tägliche Gesamtdosis eines JAKi vor Studienbeginn, n (%)	130	65	195
0	64 (49.2%)	33 (50.8%)	97 (49.7%)
RUX <20 mg BID oder FED ≤200 mg BID	29 (22.3%)	17 (26.2%)	46 (23.6%)
RUX ≥20 mg BID oder FED >200 mg BID	37 (28.5%)	15 (23.1%)	52 (26.7%)
Hämatologische und transfusionsbezogene Charakteristika			
Hämoglobin (g/dl), n (%)	129	65	194
MW (SD)	8.06 (1.14)	7.86 (0.83)	7.99 (1.05)
Median	8.00	8.00	8.00
Q1, Q3	7.50, 8.80	7.30, 8.40	7.40, 8.69
Min, Max	3.8, 10.7	5.7, 9.7	3.8, 10.7
Hämoglobin-Spiegel, n (%)	130	65	195
<8 g/dl	62 (47.7%)	32 (49.2%)	94 (48.2%)
≥8 g/dl	67 (51.5%)	33 (50.8%)	100 (51.3%)
Transfusionsstatus, n (%)	130	65	195
Transfusionsunabhängigkeit ^b	17 (13.1%)	10 (15.4%)	27 (13.8%)
Transfusionsabhängigkeit ^c	63 (48.5%)	34 (52.3%)	97 (49.7%)
Transfundierte RBC-Einheiten innerhalb der 8 Wochen vor Randomisierung (eCFR), n (%)	130	65	195
0	28 (21.5%)	13 (20.0%)	41 (21.0%)
1-4	58 (44.6%)	27 (41.5%)	85 (43.6%)
5+	44 (33.8%)	25 (38.5%)	69 (35.4%)
Transfundierte RBC-Einheiten innerhalb der 8 Wochen vor Randomisierung (IXRS), n (%)	130	65	195
0	27 (20.8%)	13 (20.0%)	40 (20.5%)
1-4	60 (46.2%)	31 (47.7%)	91 (46.7%)
5+	43 (33.1%)	21 (32.3%)	64 (32.8%)
Thrombozytenzahl (10⁹/l), n	128	64	192
MW (SD)	151.68 (130.90)	130.69 (100.97)	144.68 (121.88)
Median	97.00	94.00	96.00
Q1, Q3	60.00, 195.50	53.50, 175.00	57.50, 184.50
Min, Max	24.0, 733.0	26.0, 459.0	24.0, 733.0

MOMENTUM ITT-Population^a	RCT-Phase		
	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Gesamt (N=195)
Höhe der Thrombozytenzahl, n (%)	128	64	192
≤150 × 10 ⁹ /l	81 (62.3%)	43 (66.2%)	124 (63.6%)
>150 × 10 ⁹ /l	47 (36.2%)	21 (32.3%)	68 (34.9%)
Höhe der Thrombozytenzahl, n (%)	128	64	192
≤200 × 10 ⁹ /l	97 (74.6%)	53 (81.5%)	150 (76.9%)
>200 × 10 ⁹ /l	31 (23.8%)	11 (16.9%)	42 (21.5%)
Höhe der Thrombozytenzahl, n (%)	128	64	192
<50 × 10 ⁹ /l	18 (13.8%)	13 (20.0%)	31 (15.9%)
≥50 × 10 ⁹ /l und ≤150 × 10 ⁹ /l	63 (48.5%)	30 (46.2%)	93 (47.7%)
<150 × 10 ⁹ /l und ≤300 × 10 ⁹ /l	33 (25.4%)	15 (23.1%)	48 (24.6%)
>300 × 10 ⁹ /l	14 (10.8%)	6 (9.2%)	20 (10.3%)
Neutrophile (10⁹/l), n	128	65	193
MW (SD)	8.55 (11.26)	6.93 (8.25)	8.00 (10.35)
Median	4.66	3.61	4.62
Q1, Q3	2.32, 8.84	1.93, 7.73	2.24, 8.13
Min, Max	0.9, 60.6	1.2, 40.4	0.9, 60.6

a: Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten.

b: Transfusionsunabhängigkeit (Transfusion Independence, TI) wird definiert als: keine RBC- oder Vollbluttransfusionen und Hämoglobinlevel nicht <8 g/dl in den vorangegangenen 12 Wochen. Fälle, die mit klinisch manifesten Blutungen einhergehen, werden ausgeschlossen.

c: Transfusionsabhängigkeit (Transfusion Dependence, TD) wird definiert als: mindestens 4 Einheiten an RBC- oder Vollbluttransfusionen in den 8 Wochen vor der ersten Dosis, die jeweils mit einem Hb-Wert von ≤9,5 g/dl assoziiert werden (wie auf dem Transfusionsprotokoll dokumentiert). Fälle, die mit klinisch manifesten Blutungen einhergehen, werden ausgeschlossen.

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: MOMENTUM CSR Tabelle 17, 18 [8], MOMENTUM CSR Section 14 Tabelle 14.1.3.1, 14.1.3.2, 14.1.3.4, 14.1.4.4, 14.2.1.2, 14.2.1.5 [40]

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

JAKi-naive Patienten

SIMPLIFY-1

Bei der Studie SIMPLIFY-1 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie, zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Momelotinib gegenüber Ruxolitinib bei Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die zuvor keine Behandlung mit einem JAKi erhalten haben.

Die primäre Phase der Studie umfasste ein bis zu 5-wöchiges Screening und eine 24-wöchige RCT-Phase. In der RCT-Phase wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 entweder mit Momelotinib oder Ruxolitinib behandelt. Nach Abschluss der RCT-Phase konnten die Patienten in der ET-Phase weiterhin Momelotinib erhalten (bis zu weiteren 216 Wochen). Die geplante maximale Dauer der Studienteilnahme einschließlich der Screening-, Behandlungs-, Nachbehandlungs- und Überlebensnachbeobachtungs-Phasen betrug etwa 5 Jahre. Nach Ende der Behandlung mit dem Studienmedikament absolvierten die Patienten eine 12-wöchige Nachbeobachtungsphase und wurden anschließend etwa alle 6 Monate bis zu 5 Jahren oder bis zum Ende der Studie in Bezug auf ihr Überleben beobachtet. Die Studie SIMPLIFY-1 wurde durch den Sponsor beendet, bevor die Patienten die Beobachtungszeit von 5 Jahren abschließen konnten (mit Ausnahme von einem Patienten). Die Patienten, die mit Momelotinib behandelt wurden, erhielten die Möglichkeit an der Extended Access Studie SRA-MMB-4365 teilzunehmen und weiterhin mit Momelotinib behandelt zu werden.

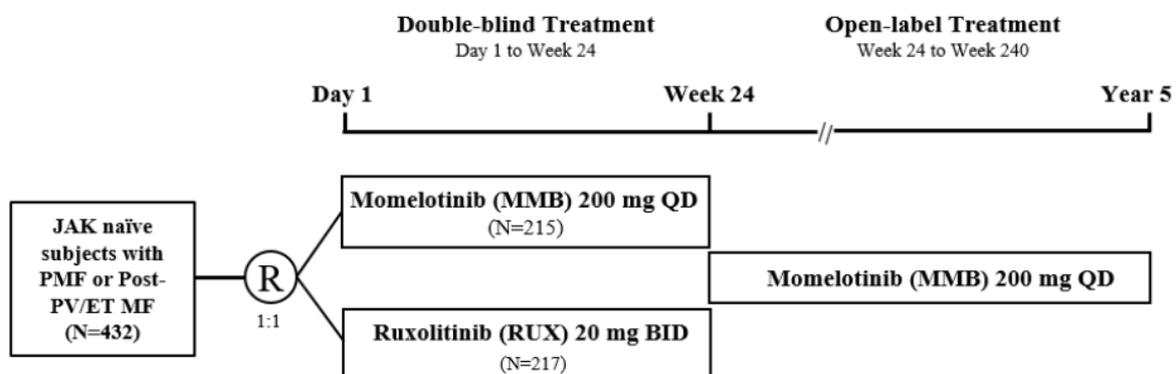


Abbildung 4-2: Schematisches Studiendesign der Studie SIMPLIFY-1

Quelle: [5]

Die eingeschlossenen Patienten erhielten entweder Momelotinib in einer festen Anfangsdosis von 200 mg einmal täglich morgens oder Ruxolitinib in einer variablen Anfangsdosierung von 5 mg, 10 mg, 15 mg oder 20 mg zweimal täglich, je nach den Laborwerten der Thrombozytenzahl, der Kreatinin-Clearance (CrCl) und der Aspartat-Aminotransferase (AST) oder der Alanin-Aminotransferase (ALT) zum Zeitpunkt des Screenings. Eine Übersicht über die Anfangsdosis von Ruxolitinib in der Studie SIMPLIFY-1 ist in Tabelle 4-24 dargestellt.

Tabelle 4-24: Anfangsdosis von Ruxolitinib in der Studie SIMPLIFY-1

Thrombozytenzahl	CrCl \geq 60 ml/min		CrCl < 60 ml/min	
	AST/ALT <2xULN	AST/ALT \geq 2xULN	AST/ALT <2xULN	AST/ALT \geq 2xULN
>200x10 ⁹ /l	20 mg BID	20 mg BID	20 mg BID	20 mg BID
\geq 150x10 ⁹ /l und \leq 200x10 ⁹ /l	15 mg BID	15 mg BID	15 mg BID	15 mg BID
\geq 100x10 ⁹ /l	15 mg BID	10 mg BID	10 mg BID	10 mg BID
\geq 50x10 ⁹ /l und <100x10 ⁹ /l	5 mg BID	Nicht geeignet	5 mg BID	Nicht geeignet

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
Quelle: CSR SIMPLIFY-1 Tabelle 5 [5]

Zusätzlich zu den Wirkstoffen Momelotinib oder Ruxolitinib nahmen die Patienten als Studienmedikation das Placebo-Äquivalent des jeweils anderen Wirkstoffes ein. Alle Studienmedikationen wurden von den Patienten oral als Tablette eingenommen. Im Hinblick auf die Behandlung der moderaten bis schweren Anämie konnten bei Bedarf weitere supportive Maßnahmen (d. h. bedarfsgerechter Einsatz von RBC-Transfusionen) in beiden Studienarmen durchgeführt werden.

Die Studienpopulation bestand aus erwachsenen Patienten (\geq 18 Jahre alt) mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die zuvor keine Behandlung mit einem JAKi erhalten haben. Die Patienten mussten eine tastbare Splenomegalie, mindestens 5 cm unterhalb des linken Rippenbogens aufweisen, nach Ansicht des Prüfarztes eine MF-Therapie benötigen sowie gemäß der Definition des International Prognostic Scoring System (IPSS) zur Gruppe „Hochrisiko“, „Intermediärrisiko 2“ oder „Intermediärrisiko 1“ in Verbindung mit symptomatischer Splenomegalie, Hepatomegalie, Anämie und/oder Nichtansprechen auf die verfügbare Therapie zuzuordnen sein.

Insgesamt wurden 602 Patienten gescreent, von denen 432 Patienten auf die beiden Behandlungsarme im Verhältnis 1:1 randomisiert wurden. Es wurden 215 Patienten in den Momelotinib-Arm randomisiert und 217 Patienten in den Ruxolitinib-Arm. Von diesen hatten im Momelotinib-Arm 86 Patienten zu Baseline einen Hb-Wert <10 g/dl und im Ruxolitinib-Arm 94 Patienten. Bei dieser Population handelt es sich um die bewertungsrelevante Population und wird im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier als mITT-Population dargestellt. Auch in der mSAF-Population befinden sich 86 Patienten im Momelotinib-Arm und 94 Patienten im Ruxolitinib-Arm.

Für die Studie SIMPLIFY-1 waren zwei Interimsanalysen präspezifiziert. Die Daten aller Patienten in der Studie während der RCT-Phase (24 Wochen) wurden im Interim-CSR vom 16. März 2017 beschrieben, mit einem Datenschnitt vom 12. September 2016. Die Daten aus

der ET-Phase bis zum Stichtag 12. September 2017 wurden im Interim-CSR 2 vom 11. April 2018 beschrieben. Der finale CSR beschreibt die Daten aller Patienten bis zur endgültigen Schließung der Datenbank am 01. Juni 2019 und ersetzt die beiden Interim-CSR.

Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten

SIMPLIFY-2

Die Studie SIMPLIFY-2 ist eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Ermittlung der Wirksamkeit und Sicherheit von Momelotinib im Vergleich zu BAT bei Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit vorangegangener Ruxolitinib-Therapie, die unter Ruxolitinib transfusionsbedürftig waren oder eine schwere (\geq Grad 3) Thrombozytopenie, Anämie oder Blutung einhergehend mit reduzierter Dosis von Ruxolitinib entwickelt haben.

Die primäre Phase der Studie umfasste ein bis zu 30 Tage langes Screening und die 24 Wochen andauernde randomisierte Behandlung (RCT-Phase). Nach Abschluss der RCT-Phase konnten die Patienten in einer ET-Phase bis zu 204 Wochen weiter Momelotinib erhalten. Nach Beendigung der Behandlung mit dem Studienmedikament absolvierten die Patienten eine 12-wöchige Follow-up-Phase und durchliefen anschließend bis zu 5 Jahre oder bis zum Abschluss der Studie etwa alle 6 Monate ein Überlebens-Follow-up. Die geplante maximale Dauer der Studienteilnahme einschließlich der Screening-, Behandlungs-, Follow-up- und Überlebens-Follow-up Phasen betrug etwa 5 Jahre. Die Studie SIMPLIFY-2 wurde durch den Sponsor beendet, bevor die Patienten die Beobachtungszeit von 5 Jahren abschließen konnten. Die Patienten, die mit Momelotinib behandelt wurden, erhielten die Möglichkeit an der Extended Access Studie SRA-MMB-4365 teilzunehmen und weiterhin mit Momelotinib behandelt zu werden.

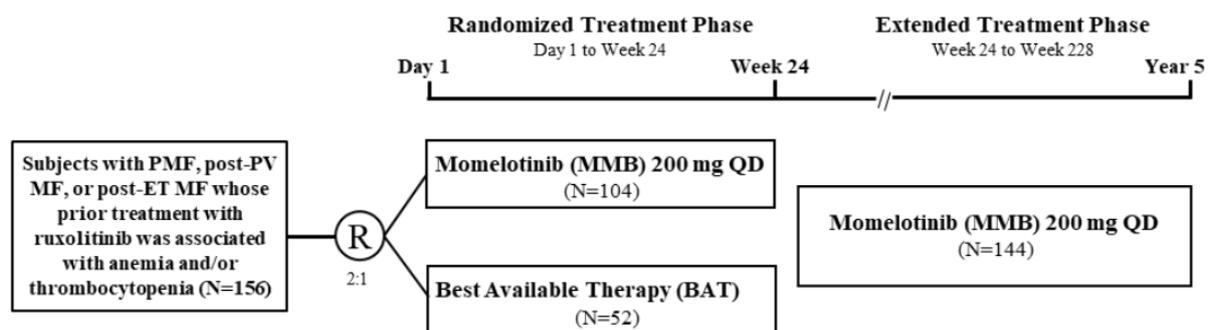


Abbildung 4-3: Schematisches Studiendesign der Studie SIMPLIFY-2

Quelle: [6]

Die Patienten, die in den Momelotinib-Arm randomisiert wurden, erhielten den Wirkstoff als Tablette in einer Anfangsdosierung von 200 mg zur Einnahme einmal täglich morgens. Die Patienten im BAT-Behandlungsarm erhielten die „Best available therapy“, also individuell die für den Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes beste Behandlung in einer Dosierung und nach einem Behandlungsschema, die vom Prüfarzt in Übereinstimmung mit dem

Behandlungsstandard festgelegt wurden. Die Therapie konnte während der Studie jederzeit geändert werden, außer während der Screening-Phase. Zu den möglichen Therapien im BAT-Arm gehörten beispielsweise Ruxolitinib, Chemotherapie (z. B. Hydroxyurea), Anagrelid, Kortikosteroide, hämatopoetische Wachstumsfaktoren, immunmodulatorische Mittel, Androgene oder Interferone. Der Großteil der Patienten im Vergleichs-Arm (88.5%) erhielt den Wirkstoff Ruxolitinib als beste verfügbare Therapie. Bei Bedarf konnten zur Behandlung der moderaten bis schweren Anämie weitere supportive Maßnahmen (d. h. bedarfsgerechter Einsatz von RBC-Transfusionen) in beiden Studienarmen durchgeführt werden.

In die Studie wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre alt) mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF aufgenommen, die aktuell oder zu einem früheren Zeitpunkt eine Behandlung mit Ruxolitinib für mehr als 28 Tage erhalten haben und deren vorangegangene Ruxolitinib-Therapie durch Folgendes gekennzeichnet war:

- Notwendigkeit einer RBC-Transfusion während der Behandlung mit Ruxolitinib, oder
- Dosisanpassung von Ruxolitinib auf < 20 mg zweimal täglich zu Beginn oder während der Ruxolitinib-Behandlung und mindestens eines der folgenden Ereignisse während der Behandlung:
 - Thrombozytopenie mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3 , oder
 - Anämie CTCAE-Grad ≥ 3 , oder
 - Hämatom (Blutung) CTCAE-Grad ≥ 3

Des Weiteren mussten die Patienten eine tastbare Splenomegalie, mindestens 5 cm unterhalb des linken Rippenbogens aufweisen sowie gemäß der DIPSS-Definition zur Gruppe „Hochrisiko“, „Intermediärrisiko 2“ oder „Intermediärrisiko 1“ in Verbindung mit symptomatischer Splenomegalie oder Hepatomegalie zuzuordnen sein.

Für die Studie SIMPLIFY-2 wurden 244 Patienten gescreent und 156 Patienten im Verhältnis 2:1 auf die Behandlungsarme randomisiert. Es wurden 104 Patienten in den Momelotinib-Arm randomisiert und 52 Patienten in den BAT-Arm. Im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier werden nur die Patienten der ITT analysiert, die einen Hb-Wert < 10 g/dl zu Baseline aufweisen (mITT-Population). Von den randomisierten Patienten hatten im Momelotinib-Arm 66 Patienten und im BAT-Arm 39 Patienten einen Hb-Wert < 10 g/dl zu Baseline. Auch die mSAF-Population der Studie SIMPLIFY-2 umfasst 66 Patienten im Momelotinib-Arm und 39 Patienten BAT-Arm.

Für die Studie SIMPLIFY-2 waren zwei Interimanalysen präspezifiziert. Die erste Interim-Analyse wurde mit Daten durchgeführt, die bis zum 28. Juli 2016 erhoben wurden, da zu diesem Zeitpunkt alle Patienten die RCT-Phase abgeschlossen hatten (Interim-Analyse Woche 24, beschrieben im Interim Week 24-CSR vom 10. März 2017). Eine zusätzliche Analyse wurde mit Fokus auf die ET-Phase für Daten durchgeführt, die bis zum 12. September 2017 erhoben wurden (Interim-Analyse Woche 48, beschrieben im Interim 2 CSR vom

2. Mai 2018). Der finale CSR vom 13. Januar 2021 beschreibt die Daten aller Patienten bis zur endgültigen Schließung der Datenbank und ersetzt die beiden Interim-CSR.

MOMENTUM

Bei der Studie MOMENTUM handelt es sich um eine internationale, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie zur Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von Momelotinib gegenüber Danazol anhand der Verbesserung des MFSAF TSS und anhand der Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24, bewertet bei Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die zuvor mit einem zugelassenen JAKi behandelt wurden.

Das Screening wurde innerhalb von 6 Wochen vor der Randomisierung durchgeführt. Die zur Teilnahme an der Studie geeigneten Patienten schlossen eine Baseline (BL)-Periode von 7 aufeinanderfolgenden Tagen vor der Randomisierung (Tage BL1-BL7) ab. Innerhalb von 4 Tagen nach Tag BL7 wurden die Patienten im Verhältnis 2:1 in die Behandlungsarme Momelotinib plus Danazol-Placebo oder Danazol plus Momelotinib-Placebo randomisiert. Die Patienten erhielten ihre erste Dosis der Studienmedikation an Tag 1 der randomisierten RCT-Phase und nahmen diese während des 24-wöchigen Behandlungszeitraums täglich oral ein. Im Anschluss an die RCT-Phase folgte die ET-Phase. Patienten, die entweder den randomisierten Behandlungszeitraum abschlossen, die Behandlung mit Danazol aufgrund einer Progression der Milzerkrankung vorzeitig abbrachen oder die Behandlung mit Danazol aus anderen Gründen vorzeitig abbrachen, aber die geplanten Untersuchungen bis Woche 24 abschlossen, konnten in eine optionale ET-Phase aufgenommen werden, in der die Behandlung mit Momelotinib bis zu 180 Wochen fortgesetzt werden konnte. Die Studie MOMENTUM wurde vom Sponsor beendet, nachdem alle Patienten mindestens 24 Wochen der ET-Phase oder das Sicherheit-Follow-up beendet hatten. Die Patienten erhielten die Möglichkeit an der Extended Access Studie SRA-MMB-4365 teilzunehmen und weiterhin mit Momelotinib behandelt zu werden sowie am Überlebens-Follow-up teilzunehmen.

Patienten, die in den Momelotinib-Arm randomisiert wurden und die den randomisierten Behandlungszeitraum abschlossen, waren geeignet, in der ET-Phase die Behandlung mit Momelotinib für bis zu 180 Wochen fortzusetzen und blieben verblindet. Patienten im Momelotinib-Arm, die die Behandlung abbrachen, aber die geplanten Untersuchungen bis Woche 24 abschlossen oder die die Behandlung aufgrund einer Progression der Milzerkrankung vorzeitig abbrachen, waren nicht geeignet, an der ET-Phase teilzunehmen und wurden entblindet. Die Patienten, die in den Danazol-Arm randomisiert wurden, hatten nach der RCT-Phase die Möglichkeit, ihre Therapie zu Momelotinib zu wechseln oder, wenn ein klinischer Nutzen durch die Danazol-Behandlung vorlag, die Danazol-Therapie für weitere 24 Wochen fortzuführen. Jedoch wechselten alle Patienten des Danazol-Arms in der ET-Phase ihre Therapie zu Momelotinib. Der Wechsel zu Momelotinib für Patienten im Danazol-Arm war nach Ende von Woche 24 möglich, wenn der Patient die RCT-Phase abgeschlossen hat (in diesem Fall blieb der Patient verblindet) oder, wenn der Patient die Danazol-Behandlung vorzeitig beendete, aber weiterhin an den geplanten Untersuchungen teilnahm und keine unzulässigen Medikamente, außer vom Sponsor genehmigte, einnahm (in diesem Fall wurde der Patient entblindet). Zudem war ein Wechsel zu einer Behandlung mit Momelotinib für

Patienten im Danazol-Arm vor Ende von Woche 24 möglich, wenn der Patient eine bestätigte Milzprogression hatte (in diesem Fall wurde der Patient entblindet).

An Tag 30 nach der letzten Dosis der Studienmedikation fand für die Studienteilnehmer ein Sicherheit-Follow-up statt; ein Überlebens-Follow-up mit Überprüfung der leukämischen Transformation wurde bis zu 7 Jahren nach der ersten Dosis der Studienmedikation durchgeführt.

Die geplante maximale Dauer der Studienteilnahme einschließlich Screening, Baseline, doppelblinder randomisierter Behandlung, ergänzender ET-Phase, Sicherheits-Follow-up und Langzeitnachverfolgung betrug etwa 7 Jahre. Die ET-Phase und die Nachbeobachtung konnten gegebenenfalls in einer eigenständigen Momelotinib-Extensionsstudie (SRA-MMB-4365) fortgesetzt werden.

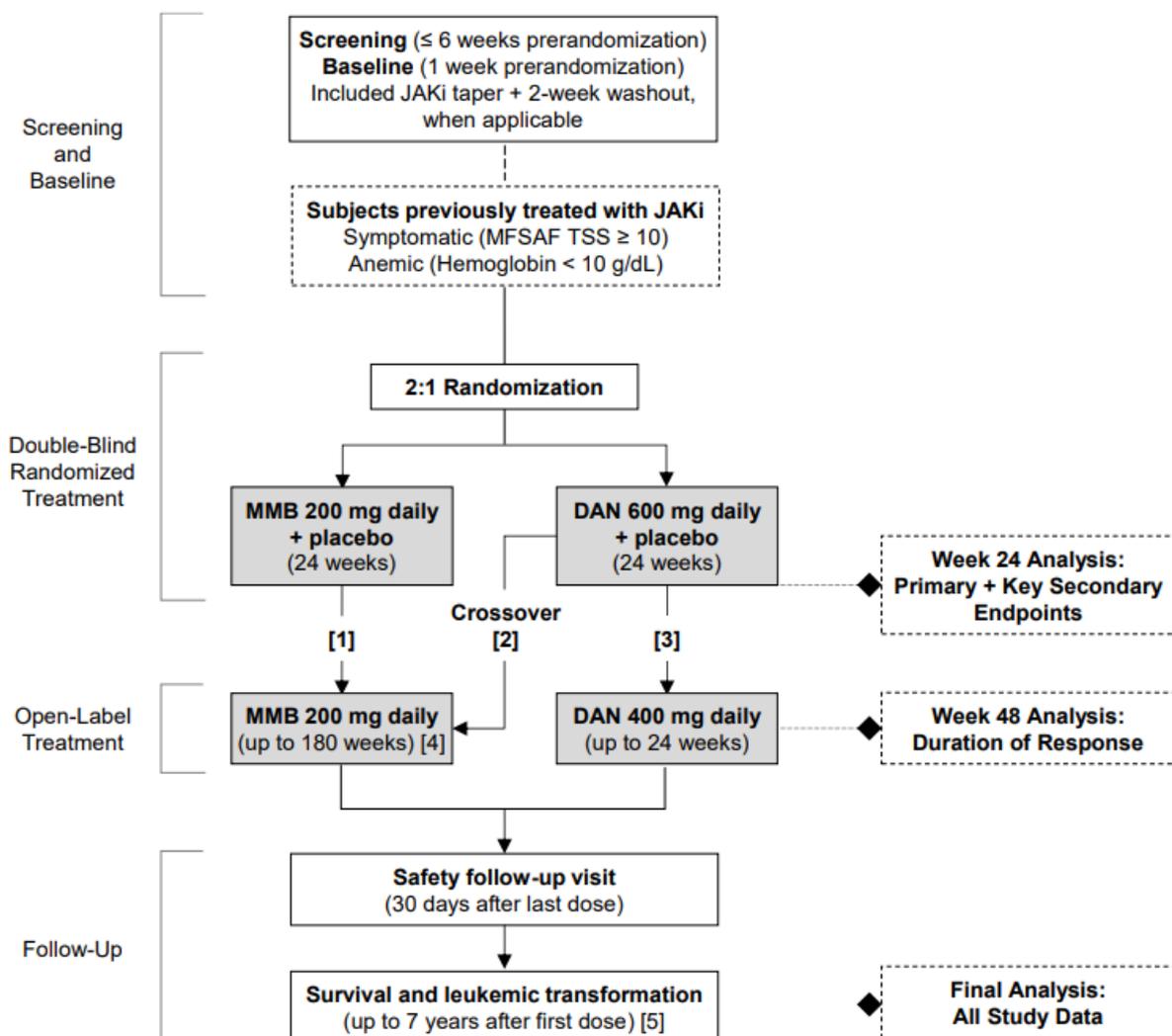


Abbildung 4-4: Schematisches Studiendesign der Studie MOMENTUM

Quelle: [8]

Die eingeschlossenen Patienten erhielten entweder Momelotinib in einer festen Anfangsdosis von 200 mg einmal täglich morgens oder Danazol in einer Tagesgesamtdosis von 600 mg, die in zwei aufgeteilten Dosen (je 300 mg) morgens und abends von den Patienten eingenommen wurden. Zusätzlich zu den Wirkstoffen Momelotinib oder Danazol nahmen die Patienten als Studienmedikation das Placebo-Äquivalent des jeweils anderen Wirkstoffes ein. Alle Studienmedikationen wurden von den Patienten oral als Tablette (Momelotinib) oder als Kapsel (Danazol) eingenommen. Zur Behandlung der moderaten bis schweren Anämie konnten bei Bedarf weitere supportive Maßnahmen (d. h. bedarfsgerechter Einsatz von RBC-Transfusionen) in beiden Studienarmen durchgeführt werden.

Die Studienpopulation bestand aus bereits mit einem JAKi behandelten, erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre alt) mit Diagnose PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die eine symptomatische Erkrankung (definiert als ein MFSAF TSS von ≥ 10 Punkten) haben sowie eine Anämie aufweisen. Eine Anämie war wie folgt definiert:

- Bei allen Patienten: Transfusion innerhalb von 28 Tagen vor Tag BL1 mit einem Hb-Wert vor der Transfusion < 10 g/dl (wenn ein Patient nach Tag BL1, aber vor der Randomisierung eine Transfusion erhalten hat, wurde dieser Hb-Wert vor der Transfusion für die Teilnahmeberechtigung herangezogen), oder
- Bei Patienten ohne laufende JAKi-Therapie zum Zeitpunkt des Screenings: Hb < 10 g/dl während der Baseline-Periode (Tage BL1-BL7), oder
- Bei Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings eine laufende JAKi-Therapie erhalten: Hb < 10 g/dl während des Screenings, vor Tag BL7.

Eine weitere Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie war eine vorherige Behandlung mit einem zugelassenen JAKi für mindestens 90 Tage oder mindestens 28 Tage, wenn die JAKi-Therapie durch den Bedarf an RBC-Transfusionen von mindestens 4 Einheiten in 8 Wochen oder durch UE des Grades 3 oder 4 wie Thrombozytopenie, Anämie oder Hämatome erschwert wurde. Patienten, die die JAKi-Therapie bereits vor dem Screening abgesetzt haben, benötigten kein zusätzliches behandlungsfreies Intervall. Bei Patienten mit laufender JAKi-Therapie zum Zeitpunkt des Screenings sollte diese über einen Zeitraum von mindestens einer Woche ausgeschlichen werden. Bei Patienten, die eine niedrige Dosis eines JAKi erhalten (z. B. Ruxolitinib 5 mg einmal täglich), kann mit Zustimmung des Sponsors ein verkürztes oder kein Ausschleichen durchgeführt werden. Ein behandlungsfreies Intervall begann mindestens 7 Tage vor Tag BL1.

Die Patienten mussten zu Baseline eine Splenomegalie, definiert als tastbare Milz mindestens 5 cm unterhalb des linken Rippenbogens, oder mit einem Volumen von ≥ 450 cm³ in der Bildgebung aufweisen sowie gemäß Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) oder DIPSS-plus zur Gruppe „Hochrisiko“, „Intermediärrisiko 2“ oder „Intermediärrisiko 1“ zuzuordnen sein. Zudem durfte, um an der Studie teilnehmen zu können, keine allogene Stammzelltransplantation geplant sein.

Insgesamt wurden 307 Patienten gescreent, von denen 195 Patienten auf die beiden Behandlungsarme im Verhältnis 2:1 randomisiert wurden. Es wurden 130 Patienten in den Momelotinib-Arm randomisiert und 65 Patienten in den Danazol-Arm. Alle randomisierten Patienten hatten, durch die Einschlusskriterien definiert, einen Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline und diese bewertungsrelevante Population wird im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier als ITT-Population dargestellt. In der Safety-Population der MOMENTUM-Studie befinden sich ebenfalls 130 Patienten im Momelotinib-Arm und 65 Patienten im Danazol-Arm.

Es wurden keine Interimanalysen geplant. Die im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier dargestellten Daten der RCT-Phase stammen vom Datenschnitt des 03. Dezember 2021.

Der Datenschnitt vom 03. Dezember 2021 wurde für alle Wirksamkeitsanalysen der 24-wöchigen RCT-Phase verwendet (berichtet im CSR vom 15. August 2022 [7]), ausgenommen davon sind die Analysen der Endpunkte „Rate der Transfusionsunabhängigkeit“ und „Milzansprechen zu Woche 24“. Aufgrund eines Studienteilnehmers im MMB-Arm, der eine nicht erlaubte MF-Therapie erhalten hat, wurde für die Analyse dieser beiden Endpunkte der Datenschnitt der Schließung der Datenbank am 17. Januar 2023 verwendet. Dieser Studienteilnehmer wurde für die beiden genannten Endpunkte als Non-Responder gewertet.

Das Datum der Schließung der Datenbank am 17. Januar 2023 wurde auch als Datenschnitt für alle Analysen verwendet, für die Daten bis zum Studienende gesammelt worden sind (z.B. Analysen der ET-Phase). Für die Studie MOMENTUM werden im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier keine Daten der ET-Phase präsentiert, diese können dem CSR Amendment 1 entnommen werden [8; 40].

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse des Momelotinib-Studienprogramms (Studien SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2, MOMENTUM) auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Momelotinib wurde in allen Studien entsprechend der Fachinformation verabreicht [115].

Die demografischen Merkmale wie Alter- und Geschlechtsverteilung der Patienten in den Studien entsprechen jenen der Patienten im deutschen Versorgungsalltag (Modul 3 A, Abschnitt 3.2.3). Der Großteil der Patienten war weiß (SIMPLIFY-1: 80.6%, SIMPLIFY-2: 83.8%, MOMENTUM: 80.5%) und wurde in Studienzentren in Europa oder Nord-Amerika eingeschlossen (SIMPLIFY-1: 91.7%, SIMPLIFY-2: 100%, MOMENTUM: 87.7%).

Gemäß der aktuellen Leitlinie „Primäre Myelofibrose (PMF)“ richtet sich bei Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF ein Therapiebeginn nach dem Risikoscore des Patienten. Für Patienten mit Niedrigrisiko oder Intermediärrisiko-1 und krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen wird eine Langzeittherapie mit den JAKi Ruxolitinib oder Fedratinib, eine problemorientierte Therapie zur Kontrolle der Symptome oder die Teilnahme an einer Studie empfohlen [39]. Dabei wird in Deutschland bei bestehender Therapieindikation in der Erstlinie in den meisten Fällen Ruxolitinib als Therapiestandard eingesetzt, da es für diesen Wirkstoff bereits langjährige Erfahrungen gibt, während der Wirkstoff Fedratinib erst seit 2021 verfügbar ist [23].

Als Vergleichstherapie der Studie SIMPLIFY-2 wurde bei der Studienplanung BAT gewählt. Somit konnte der Prüfarzt patientenindividuell über die Arzneimitteltherapie und das Dosierungsschema entscheiden.

Die meisten Patienten im Vergleichsarm der ITT-Population der Studie SIMPLIFY-2 (88.5%) erhielten trotz der mit der vorangegangenen Behandlung assoziierten Toxizitäten wie Anämie und/oder Thrombozytopenie gemäß patientenindividueller Prüfarztentscheidung weiterhin Ruxolitinib als beste verfügbare Therapie. Dieses Vorgehen ist aus Mangel an Alternativen auch aktuell eine häufig eingesetzte Strategie in der Therapiefortführung nach Ruxolitinib-Vorthherapie. Hierbei wird die Behandlung mit Ruxolitinib trotz hämatologischer Komplikationen nach einer Dosisanpassung und/oder einer Therapieunterbrechung fortgesetzt („Re-Challenge“). [34-36]. Somit spiegelt die Behandlung mit Ruxolitinib als BAT auch bei Ruxolitinib-vorbehandelten Patienten einen gängigen Therapiestandard zur spezifischen Behandlung der MF wider und ermöglicht die Untersuchung des Nutzens einer Therapieumstellung zu Momelotinib. Es ist anzumerken, dass im Falle eines Therapieversagens oder von Unverträglichkeiten gegenüber Ruxolitinib seit Februar 2021 mit Fedratinib ein zweiter in der EU zugelassener JAKi im Anwendungsgebiet existiert [116]. Die sich aus der myelosuppressiven Wirkung der beiden Substanzen ergebende Problematik – insb. hinsichtlich der Neuausbildung oder der Verstärkung einer bestehenden Anämie und/oder Thrombozytopenie – bei einem Wechsel zwischen den derzeit verfügbaren JAKi bleibt allerdings weiterhin bestehen (s. Modul 3, Abschnitt 3.2.2).

Für 67.6% bzw. 20.0% der mITT-Patienten in der Studie SIMPLIFY-2 betrug die Therapiedauer mit Ruxolitinib vor Randomisierung mindestens bzw. weniger als 12 Wochen (keine Angabe: 12.4%). Gemäß der Fachinformation von Ruxolitinib sollte die Behandlung nach 6 Monaten beendet werden, falls es zu keiner Reduktion der Milzgröße oder Verbesserung der Symptome seit dem Beginn der Therapie gekommen ist [37]. Auch nach Einschätzung des G-BA liegt ein Versagen einer Ruxolitinib-Therapie vor, wenn eine fehlende Verbesserung der Symptomatik oder ein fehlendes Ansprechen innerhalb von 6 Monaten ab Behandlungsbeginn oder eine (möglicherweise bereits früher eintretende) Intoleranz gegenüber Ruxolitinib auftritt [4]. Eine Therapieumstellung sollte jedoch auch von weiteren Faktoren abhängig gemacht werden, da es keine formale Definition eines „Ruxolitinib-Versagens“ gibt und die Krankheit bei den Patienten auf unterschiedliche Weise fortschreiten kann. Beispielsweise sollte bei der Beurteilung des Therapieerfolgs von Ruxolitinib nicht nur die Therapieresistenz oder das Ansprechen auf die Therapie bzw. der Verlust des ursprünglichen Ansprechens herangezogen werden, sondern auch das Auftreten von Zytopenien, ein erhöhter Transfusionsbedarf und eine Verschlechterung der Lebensqualität [117]. Besonders Thrombozytopenien stellen unter der Therapie mit Ruxolitinib ein UE dar, das eine Dosisreduktion notwendig macht. In der klinischen Praxis findet durchaus ein Therapiewechsel – abweichend von der Fachinformation von Ruxolitinib – schon früher statt, beispielsweise nach 3 Monaten, wenn kein ausreichendes Ansprechen mit Ruxolitinib erreicht wird oder Unverträglichkeiten oder schwerwiegende Ereignisse auftreten [38]. Dies spiegelt sich ebenfalls im Patientenkollektiv der Studie SIMPLIFY-2 wider und stellt die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sicher.

Der im Rahmen der MOMENTUM-Studie eingesetzte Komparator Danazol (Wirkstoffklasse der Androgene) wird international zur Verbesserung der Anämie bei Patienten mit fortgeschrittener MF eingesetzt. Auch im deutschen Versorgungskontext kann Danazol zur Behandlung der Anämie eingesetzt werden. Die DGHO empfiehlt nach Therapieversagen oder Unverträglichkeit der Wirkstoffe Ruxolitinib und/oder Fedratinib – alternativ oder ergänzend zur JAKi-Therapie – eine problemorientierte Strategie zur Symptomkontrolle, worunter auch eine Therapie mit Danazol gezählt wird. [23; 39]. Die Wahl des Gonadorelin-Antagonisten Danazol als Komparator wurde von der CHMP unterstützt, da der Schwerpunkt der Entwicklung von Momelotinib auf der Wirkung auf die Anämie lag [22].

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
SIMPLIFY-1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
SIMPLIFY-2	ja	ja	nein	nein	ja	ja	hoch
MOMENTUM	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien SIMPLIFY-1 und MOMENTUM handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte, multizentrische, Phase-III-Studien. Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für endpunktübergreifende Verzerrungen erkennbar. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig eingestuft.

Die Studie SIMPLIFY-2 wurde als randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie durchgeführt. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels eines Interactive web response system (IXRS) erzeugt, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Patienten, Prüfarzte und Studienpersonal waren über den gesamten Zeitraum nicht verblindet – somit stuft GSK das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch ein. Allerdings ist anzumerken, dass für jeden Endpunkt eine weitere Differenzierung hinsichtlich des Verzerrungspotenzials vorzunehmen ist; das Milzvolumen wurde bspw. durch eine verblindete Auswertung von MRT- oder CT-Scans durch ein zentrales Bildgebungslabor ermittelt, weshalb für diesen Endpunkt von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen wird. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte der eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mortalität und Morbidität

Studie	Mortalität	Morbidität				
	Gesamtüberleben	Leukämische Transformation	Milz- und Symptomansprechen ^a	Transfusionsbezogene Endpunkte ^b	PROMIS ^c	PGIC
JAKi-naive Patienten						
SIMPLIFY-1	•	•	•	•	NA	•
Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten						
SIMPLIFY-2	•	•	•	•	NA	•
MOMENTUM	•	NA	•	•	•	•
<p>•: wird dargestellt; NA: nicht erhoben (not available)</p> <p>a: Beinhaltet die Endpunkte Milzansprechen, Symptomansprechen (MPN-SAF, mMPN-SAF TSS, MFSAF v4.0 TSS) und das Symptom „Fatigue“.</p> <p>b: Beinhaltet die Endpunkte Transfusionsunabhängigkeit, Transfusionsabhängigkeit und sonstige transfusionsbezogene Analysen.</p> <p>c: Dieser Endpunkt wird in Anhang 4-I dargestellt.</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität (fortgesetzt), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit

Studie	Morbidität (fortgesetzt)			Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Sicherheit
	PGIS ^a	EQ 5D-VAS	EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen ^a	SF-36 v2	EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus ^a	Unerwünschte Ereignisse ^b
JAKi-naive Patienten						
SIMPLIFY-1	NA	•	NA	•	NA	•
Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten						
SIMPLIFY-2	NA	•	NA	•	NA	•
MOMENTUM	•	•	•	NA	•	•
<p>•: wird dargestellt; NA: nicht erhoben (not available)</p> <p>a: Diese Endpunkte werden in Anhang 4-I dargestellt.</p> <p>b: Unerwünschte Ereignisse beinhalten die Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad), UE nach SOC und PT, Gesamtrate UE nach Schweregrad (≤ Grad 2, ≥ Grad 3), UE nach Schweregrad (≤ Grad 2, ≥ Grad 3) nach SOC und PT, Gesamtrate SUE, SUE nach SOC und PT, Therapieabbruch aufgrund von UE, Therapieabbruch wegen UE (nach SOC und PT) sowie bei den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 UESI, UESI nach Schweregrad (≤ Grad 2, ≥ Grad 3) und schwerwiegende UESI (jeweils Gesamtraten und Einzelereignisse)</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>						

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B., wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
SIMPLIFY-1	<p>Als Gesamtüberleben wird die Zeitspanne (in Monaten) von der ersten Dosisgabe des Studienmedikaments in der RCT-Phase bis zum Tod unabhängig von der Todesursache definiert. Patienten ohne Ereignis im definierten Beobachtungszeitraum wurden zum letzten Zeitpunkt, an dem diese nachweislich am Leben waren, zensiert. Das Gesamtüberleben wurde wie folgt berechnet:</p> <p style="text-align: center;">Datum des Todes/Zensierung – Datum der ersten Gabe der Studienmedikation + 1</p> <p>Das Gesamtüberleben wurde für die RCT-Phase und für die gesamte Behandlungsphase ausgewertet. Für die Auswertung der gesamten Behandlungsphase wurden die Daten aus der RCT-Phase, der ET-Phase und der Follow-up-Phase kombiniert und für die Behandlungsgruppen MMB/Weiterführung MMB und RUX/RUX zu MMB ausgewertet. Die Ergebnisse der gesamten Behandlungsphase werden supportiv im Anhang 4-I dargestellt.</p> <p>Es wurden für die verschiedenen Studienphasen folgende Zählungen der Todesfälle vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RCT-Phase: Todesfall, der am oder nach dem Datum der ersten Gabe des Studienmedikaments auftrat bis frühestens nach der letzten Dosis in der RCT-Phase +30 Tage oder bis zum Datum der ersten Dosis des Studienmedikamentes in der ET-Phase - 1 Tag • ET-Phase: Todesfall, der am oder nach dem Datum der ersten ET-MMB-Gabe auftrat + 30 Tage • Follow-up-Phase: Todesfall, der nach 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation in der RCT-Phase oder ET-Phase auftrat <p>Im Anschluss an die Nachbeobachtungsphase wurden die Patienten alle 6 Monate (± 4 Wochen) für 5 Jahre nach Randomisierung kontaktiert. Das Gesamtüberleben wurde durch einen Routinebesuch in der Klinik, Kontakt mit einem anderen Patienten oder per Telefon überprüft.</p> <p>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Todesfälle • Gesamtüberleben (Zeit bis zum Tod mittels Kaplan-Meier-Methode) (Monate) (RCT-Phase) • Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (RCT-Phase) <p>Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-I dargestellt:</p>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (Zeit bis zum Tod mittels Kaplan-Meier-Methode) (Monate) (gesamte Behandlungsphase) • Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (gesamte Behandlungsphase) <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der mITT-Population.</p>
SIMPLIFY-2	Siehe SIMPLIFY-1.
MOMENTUM	<p>Als Gesamtüberleben wird die Zeitspanne von der ersten Dosisgabe des Studienmedikaments oder der Zeitpunkt der Randomisierung von Patienten, die keine Behandlung erhalten haben, bis zum Tod unabhängig von der Todesursache definiert und ausgewertet. Patienten ohne Ereignis im definierten Beobachtungszeitraum wurden zum letzten Zeitpunkt, an dem diese nachweislich am Leben waren, zensiert.</p> <p>Im Anschluss an das Sicherheits-Follow-up wird das Gesamtüberleben für 7 Jahre alle drei Monate nach erster Dosisgabe des Studienmedikaments überprüft.</p> <p>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (Zeit bis zum Tod mittels Kaplan-Meier-Methode) (Tage) (RCT-Phase) • Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Wochen) (RCT-Phase) <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.</p>
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SIMPLIFY-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SIMPLIFY-2	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
MOMENTUM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien SIMPLIFY-1 und MOMENTUM handelt es sich um doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele, multizentrische klinische Studien. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Für die Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

Bei der Studie SIMPLIFY-2 handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktivkontrollierte, multizentrische klinische Studie. Prüferärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Das Erfassen von Todesfällen ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren; trotz des offenen Studiendesigns ist für diesen Endpunkt daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

JAKi-naive Patienten**SIMPLIFY-1***Ergebnisse RCT-Phase (24 Wochen)*

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)

SIMPLIFY-1 mITT-Population ^a	MMB	RUX
N	86	94
Anzahl der Todesfälle		
Todesfälle, n (%)	5 (5.8%)	1 (1.1%)
Zensiert, n (%)	81 (94.2%)	93 (98.9%)
Gesamtüberleben (Zeit bis zum Tod mittels Kaplan-Meier-Methode) (Monate)		
Min/Max	0.72/6.54	2.92/6.54
25. Perzentil (95% KI)	NE (5.68, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% KI)	NE (5.68, NE)	NE (NE, NE)
75. Perzentil (95% KI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Hazard Ratio ^b (95% KI)	6.04 (0.69, 53.18)	
p-Wert ^c	0.080	
Hinweis: Als Todesfall in der RCT-Phase gilt der Tod bei oder nach der ersten RCT-Dosis bis zur letzten RCT-Dosis + 30 Tage oder der ersten ET-Dosis -1 Tag. Der Todesfall in der Follow-up-Phase ist der Tod, der 30 Tage nach der letzten Dosis in der RCT- oder ET-Phase eintritt, je nachdem, was später eintritt.		
a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.		
b: Adjustiertes Hazard Ratio (inkl. 95% KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein) und Baseline Thrombozytenzahl (<100, 100-200, >200×10 ⁹ /l). Ein Hazard Ratio <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu RUX.		
c: Zweiseitiger p-Wert berechnet mit einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren Baseline-TD (ja, nein) und Baseline-Thrombozytenzahl (<100, 100-200, >200×10 ⁹ /l).		
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quelle: [9] Tabelle 2.5501		

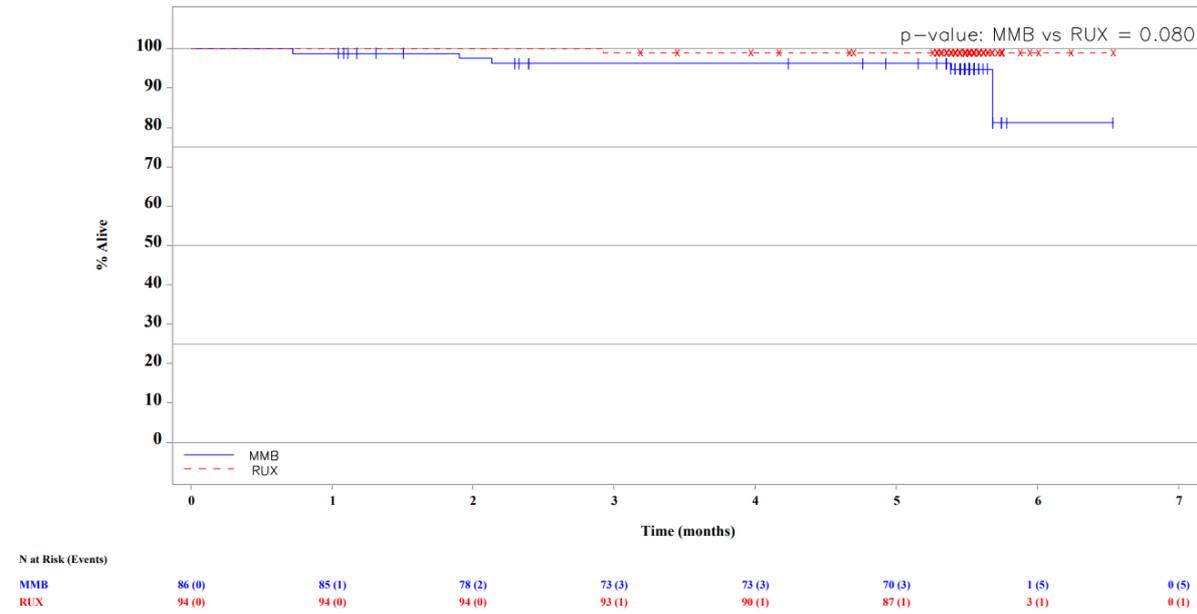


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)

Quelle: [9] Abbildung 2.2901

Die Studie SIMPLIFY-1 zeigt für den Endpunkt Gesamtüberleben (Zeit bis zum Tod) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied für die RCT-Phase.

Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten**SIMPLIFY-2***Ergebnisse RCT-Phase (24 Wochen)*

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)

SIMPLIFY-2 mITT-Population^a	MMB	BAT
N	66	39
Anzahl der Todesfälle		
Todesfälle, n (%)	4 (6.1%)	5 (12.8%)
Zensiert, n (%)	62 (93.9%)	34 (87.2%)
Gesamtüberleben (Zeit bis zum Tod mittels Kaplan-Meier-Methode) (Monate)		
Min/Max	0.92/6.80	0.43/6.54
25. Perzentil (95% KI)	NE (NE, NE)	NE (5.36, NE)
Median (95% KI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75. Perzentil (95% KI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Hazard Ratio ^b (95% KI)	0.46 (0.12, 1.74)	
p-Wert ^c	0.29	
<p>Hinweis: Als Todesfall in der RCT-Phase gilt der Tod bei oder nach der ersten RCT-Dosis bis zur letzten RCT-Dosis + 30 Tage oder der ersten ET-Dosis - 1 Tag. Der Todesfall in der Follow-up-Phase ist der Tod, der 30 Tage nach der letzten Dosis in der RCT- oder ET-Phase eintritt, je nachdem, was später eintritt.</p> <p>a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.</p> <p>b: Adjustiertes Hazard Ratio (inkl. 95% KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein) und TSS zu Baseline (<18, ≥18). Ein Hazard Ratio <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu BAT.</p> <p>c: Zweiseitiger p-Wert berechnet mit einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren TD zu Baseline (ja, nein) und TSS zu Baseline (<18, ≥18).</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: [9] Tabelle 2.5901</p>		

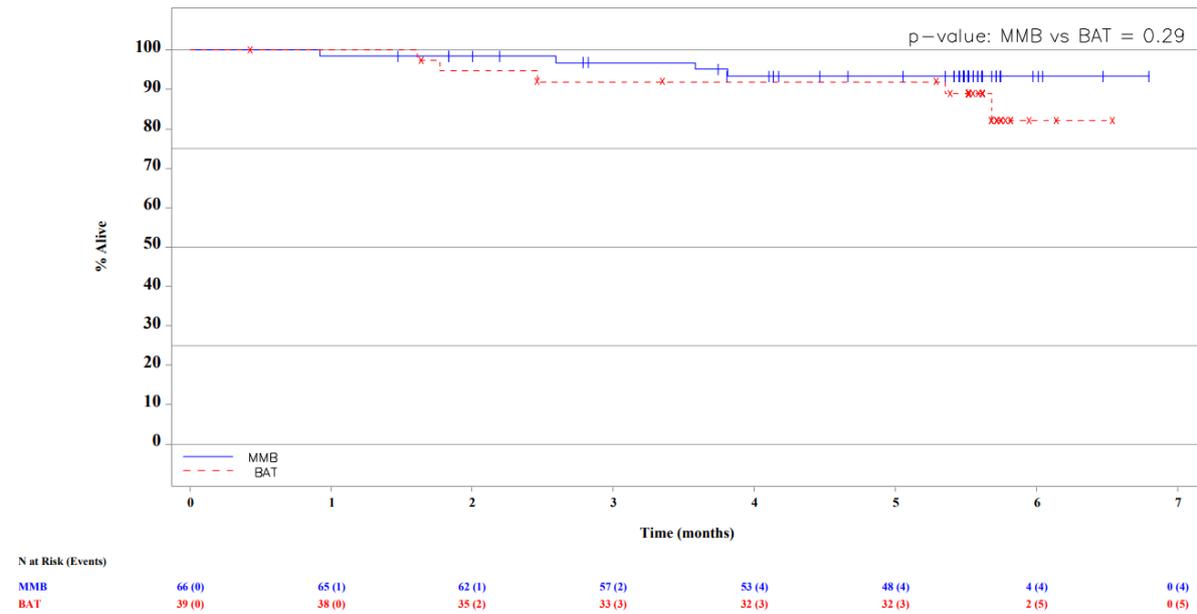


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)
 Quelle: [9] Abbildung 2.2901

Die Studie SIMPLIFY-2 zeigt für den Endpunkt Gesamtüberleben (Zeit bis zum Tod) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied für die RCT-Phase.

MOMENTUM*Ergebnisse RCT-Phase (24 Wochen)*

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MOMENTUM (RCT-Phase, ITT)

MOMENTUM ITT-Population	MMB	DAN
N	130	65
Anzahl der Todesfälle		
Todesfälle, n (%)	15 (11.5%)	13 (20.0%)
Zensiert, n (%)	115 (88.5%)	52 (80.0%)
Gesamtüberleben (Zeit bis zum Tod mittels Kaplan-Meier-Methode) (Tage)		
Min/Max	(41, 168+)	(26, 168+)
25. Perzentil (95% KI)	NC (NC, NC)	NC (100.00, NC)
Median (95% KI)	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)
75. Perzentil (95% KI)	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)
Hazard Ratio ^a (95% KI) p-Wert ^b		0.506 (0.238, 1.076) 0.0719
Hinweis: Ein „+“kennzeichnet eine zensierte Beobachtung. a: Hazard Ratio berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den einzelnen Faktoren Behandlungsgruppe, MFSAF TSS-Baselinewert (≥ 22 versus < 22), palpable Milzlänge unterhalb des linken Rippenbogens (≥ 12 cm versus < 12 cm) und der Anzahl der transfundierten Erythrozyteneinheiten in den 8 Wochen vor Randomisierung (0, 1-4, und 5+). Ein Hazard Ratio < 1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu DAN. b: p-Wert berechnet mit einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [40] Tabelle 14.2.6.1b		

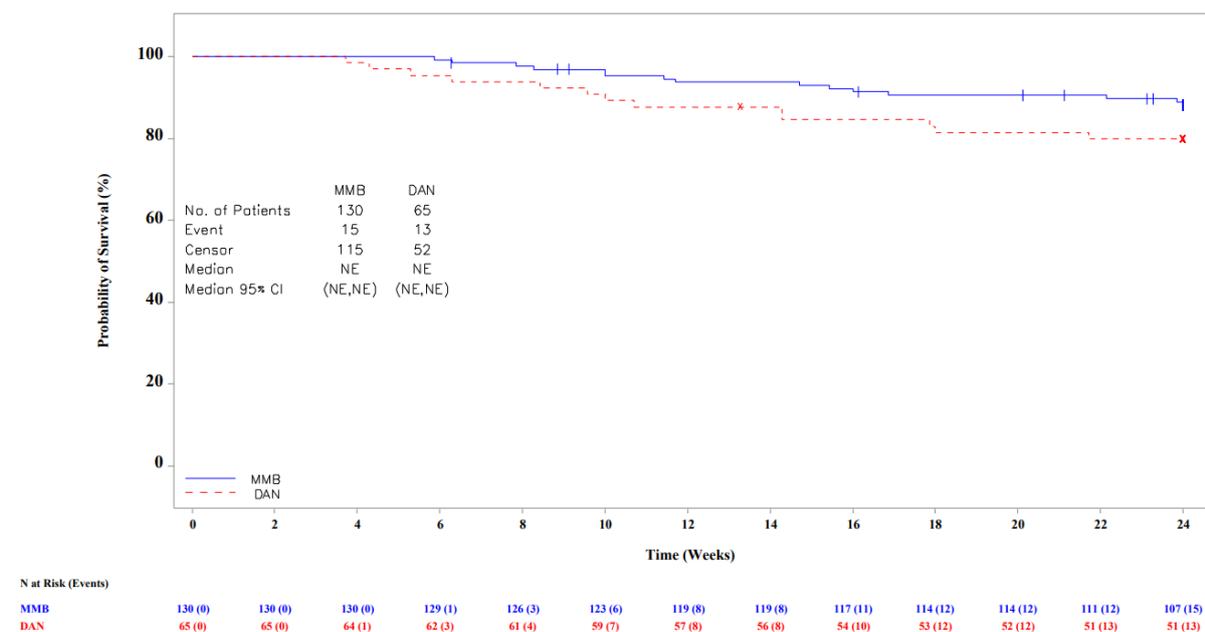


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MOMENTUM (RCT-Phase, ITT)

Quelle: [9] Abbildung 2.0301

Die Studie MOMENTUM zeigt für den Endpunkt Gesamtüberleben (Zeit bis zum Tod) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind in Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (4.3.1.2.1). Die Intervention in den eingeschlossenen Studien entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulation (Studie MOMENTUM) bzw. Studienteilpopulation (Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2) ist durch das Anwendungsgebiet abgedeckt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT**4.3.1.3.1.2.1 Leukämische Transformation – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Leukämische Transformation

Studie	Operationalisierung
SIMPLIFY-1	<p>Leukämische Transformation wurde anhand von im Appendix 6 des SAPs aufgeführten PTs definiert [46; 47].</p> <p>Die Leukämische Transformation wurde für die RCT-Phase und für die gesamte Behandlungsphase ausgewertet. Für die Auswertung der gesamten Behandlungsphase wurden die Daten aus der RCT-Phase, der ET-Phase und der Follow-up Phase kombiniert und in den Behandlungsgruppen MMB und RUX/RUX zu MMB ausgewertet. Die Ergebnisse der gesamten Behandlungsphase werden supportiv im Anhang 4-I dargestellt.</p> <p>Im Anschluss zur Nachbeobachtungsphase wurden die Patienten alle 6 Monate (± 4 Wochen) für 5 Jahre nach Randomisierung kontaktiert. Die leukämische Transformation wurde durch einen Routinebesuch in der Klinik, Kontakt mit einem anderen Patienten oder per Telefon überprüft. Die Nachbeobachtung der leukämischen Transformation wurde einschließlich der Diagnosemethode (z. B. die Untersuchung des peripheren Blutes, Biopsie/Aspiration des Knochenmarks) durchgeführt. Abschließende Nachuntersuchungen waren für Patienten, die die Behandlung mit MMB nach Studienende fortsetzten, nicht erforderlich.</p> <p>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur leukämischen Transformation (mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt) (RCT-Phase) • Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur leukämischen Transformation (RCT-Phase) <p>Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-I dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur leukämischen Transformation (mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt) (gesamte Behandlungsphase) • Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur leukämischen Transformation (gesamte Behandlungsphase) <p>Dieser Endpunkt wird anhand der mITT-Population ausgewertet.</p>
SIMPLIFY-2	Siehe SIMPLIFY-1
MOMENTUM	NA
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Leukämische Transformation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SIMPLIFY-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SIMPLIFY-2	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
MOMENTUM	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie SIMPLIFY-1 handelt es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele, multizentrische klinische Studie. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Für die Analyse des Endpunktes Leukämische Transformation ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

Bei der Studie SIMPLIFY-2 handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktivkontrollierte, multizentrische klinische Studie. Prüfer und Studienpersonal waren über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Die leukämische Transformation wird auf der Basis von laborparametrischen Untersuchungen definiert und ist somit unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren; für den Endpunkt Leukämische Transformation ist trotz des offenen Studiendesigns daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Leukämische Transformation für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

JAKi-naive Patienten**SIMPLIFY-1***Ergebnisse RCT-Phase (24 Wochen)*

Tabelle 4-35: Ergebnisse für die Zeit bis zur leukämischen Transformation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)

SIMPLIFY-1 mITT-Population^a	MMB	RUX
N	86	94
Anzahl an Patienten mit Ereignis		
Leukämische Transformation, n (%)	1 (1.2%)	0
Zensiert, n (%)	85 (98.8%)	94 (100.0%)
Zeit bis zur leukämischen Transformation mittels Kaplan-Meier-Methode (Monate)		
Min/Max	0.72/6.54	2.92/6.54
25. Perzentil (95% KI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% KI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75. Perzentil (95% KI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Hazard Ratio ^b (95% KI)	>999.99 (0.00, NE)	
p-Wert ^c	0.14	
<p>a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.</p> <p>b: Adjustiertes Hazard Ratio (inkl. 95% KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein) und Baseline Thrombozytenzahl (<100, 100-200, >200×10⁹/l Ein Hazard Ratio <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu RUX.</p> <p>c: Zweiseitiger p-Wert berechnet mit einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren Baseline zu TD (ja, nein) und Baseline-Thrombozytenzahl (<100, 100-200, >200×10⁹/l).</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: [9] Tabelle 2.5601</p>		

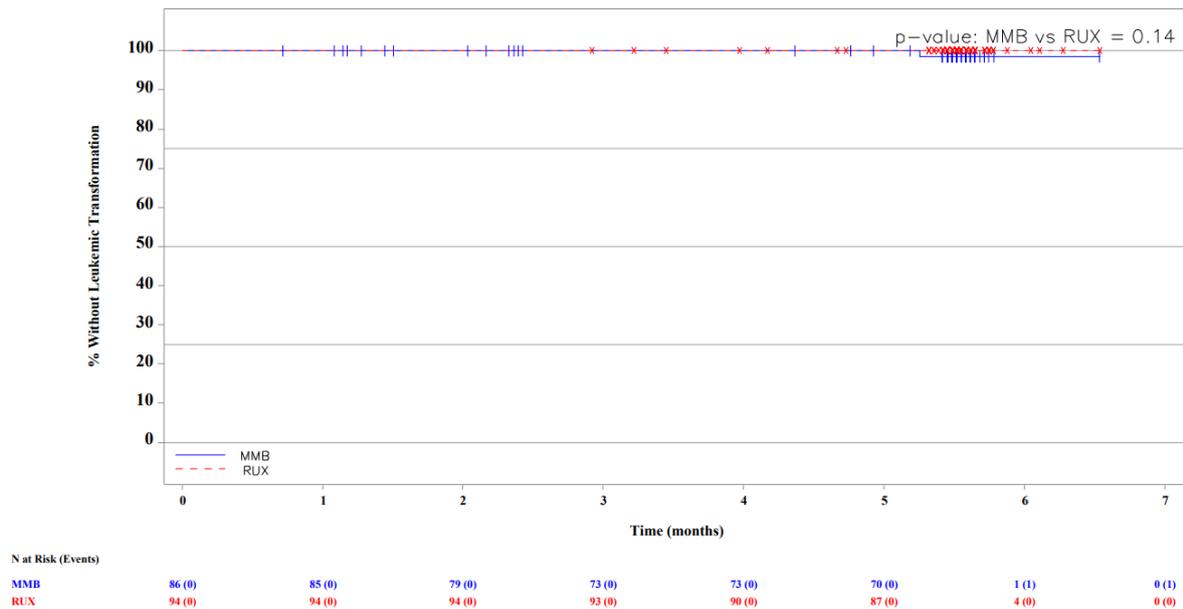


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur leukämischen Transformation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)
 Quelle: [9] Abbildung 2.3201

Die Studie SIMPLIFY-1 zeigt für den Endpunkt Zeit bis zur leukämischen Transformation keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied für die RCT-Phase.

Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten**SIMPLIFY-2***Ergebnisse RCT-Phase (24 Wochen)*

Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Zeit bis zur leukämischen Transformation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)

SIMPLIFY-2 mITT-Population^a	MMB	BAT
N	66	39
Anzahl an Patienten mit Ereignis		
Leukämischen Transformation, n (%)	2 (3.0%)	1 (2.6%)
Zensiert, n (%)	64 (97.0%)	38 (97.4%)
Zeit bis zur leukämischen Transformation mittels Kaplan-Meier-Methode (Monate)		
Min/Max	0.92/7.00	0.43/6.14
25. Perzentil (95% KI)	NE (NE, NE)	NE (5.55, NE)
Median (95% KI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75. Perzentil (95% KI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Hazard Ratio ^b (95% KI)	1.51 (0.13, 17.97)	
p-Wert ^c	0.67	
<p>a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.</p> <p>b: Adjustiertes Hazard Ratio (inkl. 95% KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein) und TSS-Baseline (<18, ≥18). Ein Hazard Ratio <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu BAT.</p> <p>c: p-Wert berechnet mit einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren TD zu Baseline (ja, nein) und TSS zu Baseline (<18, ≥18).</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: [9] Tabelle 2.6101</p>		

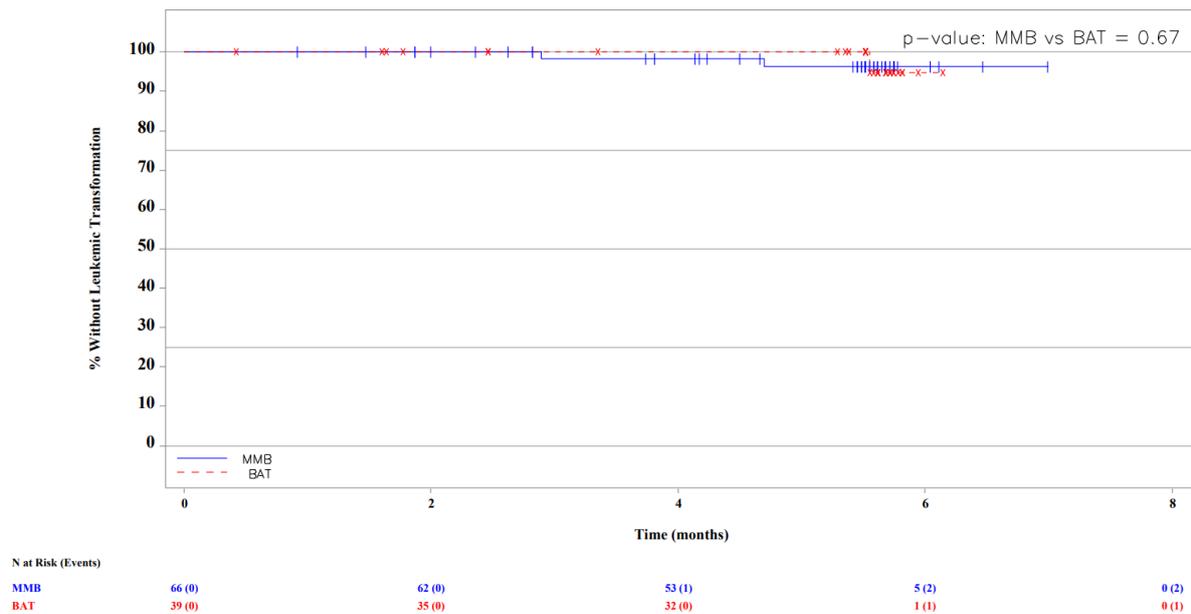


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur leukämischen Transformation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)
Quelle: [9] Abbildung 2.3201

Die Studie SIMPLIFY-2 zeigt für den Endpunkt Zeit bis zur leukämischen Transformation keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied für die RCT-Phase.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind in Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulation (Studie MOMENTUM) bzw. Studienteilpopulation (Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2) ist durch das Anwendungsgebiet abgedeckt.

4.3.1.3.1.2.2 Milz- und Symptomansprechen – RCT

4.3.1.3.1.2.2.1 Milzansprechen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Milzansprechen

Studie	Operationalisierung
SIMPLIFY-1	<p>Das Milzansprechen wird als der Anteil der Patienten definiert, bei denen nach 24 Wochen eine Verringerung des Milzvolumens $\geq 35\%$ gegenüber Baseline per MRT oder CT gemessen werden kann.</p> <p>Die Ergebnisse wurden durch ein zentrales Bildgebungslabor verblindet begutachtet (Independent Review Charter). Für die Analyse wurden nur Untersuchungen, bei denen dieselben Bildgebungsverfahren wie zu Baseline verwendet wurden, eingeschlossen.</p> <p>Das Milzvolumen zu Baseline war definiert als letztes mit MRT oder CT gemessenes Milzvolumen vor oder am Tag der Randomisierung (Tag -30 bis Tag 1; Tag 1 = Randomisierung).</p> <p>Das Milzvolumen nach 24 Wochen war definiert als mit MRT oder CT gemessenes Milzvolumen nach 24 Wochen in der RCT-Phase (Tag 141 bis 197; Tag 1 = Randomisierung).</p> <p>Wenn für die Bildgebung zur Bestimmung des Milzvolumens nach 24 Wochen kein Termin verfügbar war, wird die Untersuchung nach der ersten MMB-Dosis in der ET-Phase aber innerhalb der nächsten 10 Tage sowie zwischen den Tagen 141 und 197 nach Randomisierung zur Ermittlung verwendet. Wenn Untersuchungsergebnisse in der RCT-Phase vor Gabe der ersten MMB-Dosis in der ET-Phase und zwischen den Tagen 141 und 197 verfügbar sind, werden diese zur Bestimmung des Milzvolumens nach 24 Wochen herangezogen. Patienten ohne Baseline-Wert oder Patienten, deren Milzvolumen nach 24 Wochen nicht verfügbar war, z. B. aufgrund von Studienabbruch oder fehlenden Scans, wurden als Non-Responder betrachtet.</p> <p>Die prozentuale Veränderung des Milzvolumens vom Baseline-Wert bis Woche 24 wurde wie folgt berechnet:</p> $\text{Veränderung (\%)} = 100 \times \frac{\text{Milzvolumen (Woche 24)} - \text{Milzvolumen zu Baseline}}{\text{Milzvolumen zu Baseline}}$ <p>Die Ergebnisse der ET-Phase werden supportiv im Anhang 4-I dargestellt.</p> <p>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Milzansprechrates zu Woche 24 (SRR24) (RCT-Phase) <p>Folgende Analysen werden im Anhang 4-H (Sensitivitätsanalysen) dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SRR12/SRR24: Analyse basierend auf dem mPP-Analyseset • SRR12/SRR24: Nicht-stratifizierte exakte sowie Cochran-Mantel-Haenszel-Analyse mit dem mITT-Analyseset ohne Adjustierung • SRR24: Last observation carried forward (LOCF): Bei Teilnehmern mit fehlendem Milzvolumen zu 24 Wochen wurde das letzte verfügbare Milzvolumen verwendet um das Milzvolumen zu 24 Wochen zu imputieren. Patienten wurden als Non-Responder gewertet, wenn ein nicht verfügbares Milzvolumen aufgrund einer Splenektomie, eines früheren Absetzens der Studienmedikation in der RCT-Phase durch ein symptomatisches Wachstum der Milz, Krankheitsprogression oder Tod

Studie	Operationalisierung
	<p>auftrat und wurden nicht in die Analyse einbezogen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer des Milzansprechens sowie Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des Milzansprechens (RCT-Phase): Es gehen nur die Patienten in die Analyse ein, die ein Milzansprechen haben (Patienten der mITT mit Verringerung des Milzvolumens $\geq 35\%$ gegenüber Baseline) <p>Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-I dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer des Milzansprechens (RCT-Phase) • Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des Milzansprechens (RCT-Phase) • Milzansprechen ab Woche 24 und über die gesamte Behandlungsphase (Baseline definiert als letzte Untersuchung vor Randomisierung) (ET-Phase) • Milzansprechen ab Woche 24 und über die gesamte Behandlungsphase (Baseline definiert als letzte Untersuchung vor oder am Datum der ersten MMB-Dosis in der ET-Phase (für Patienten, die in der ET-Phase von RUX nach MMB wechseln), bzw. als letzte Untersuchung vor Randomisierung (für Patienten, die in der ET-Phase weiterhin MMB erhalten) (ET-Phase) • Veränderung des Milzvolumens gegenüber Baseline zu Woche 12 und Woche 24 (RCT-Phase) • Liniendiagramm der Mittelwertveränderung des Milzvolumens und der Veränderung des Milzvolumens gegenüber Baseline (RCT-Phase) • Veränderung des Milzvolumens gegenüber Baseline (ET-Phase) • Liniendiagramm der Mittelwertveränderung des Milzvolumens und der Veränderung des Milzvolumens gegenüber Baseline (Kombination der RCT- und ET-Phase) <p>Dieser Endpunkt wird anhand der mITT-Population ausgewertet.</p>
SIMPLIFY-2	<p>Siehe SIMPLIFY-1</p> <p>Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-I dargestellt (zusätzlich zu den bei SIMPLIFY-1 genannten Analysen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Milzvolumens gegenüber Baseline zu Woche 12 und Woche 24 der ET-Phase sowie in der gesamten Behandlungsphase (zwei Auswertungen mit unterschiedlichen Baseline-Definitionen) (statt wie bei SIMPLIFY-1 „Veränderung des Milzvolumens gegenüber Baseline (ET-Phase)“) • Liniendiagramm der Mittelwertveränderung des Milzvolumens und der Veränderung des Milzvolumens gegenüber Baseline (ET-Phase)
MOMENTUM	<p>Das Milzansprechen nach 24 Wochen wird als der Anteil der Studienteilnehmer definiert, bei dem nach 24 Wochen eine Verringerung des Milzvolumens $\geq 25\%$ vs. Baseline per MRT oder CT gemessen werden kann. Zusätzlich wurde eine Verringerung $\geq 35\%$ verwendet, um die Behandlungen zu vergleichen.</p> <p>Es wurden Scans verwendet, die bis zu 10 Tagen nach Beginn der ET-Phase durchgeführt wurden. Teilnehmer, deren Scans nach Tag 10 der ET-Phase durchgeführt worden sind, die eine andere MF-Therapie während der RCT-Phase erhielten, die eine fehlende Baseline-Untersuchung oder eine fehlende Untersuchung nach 24 Wochen aufwiesen oder deren Untersuchungen mit verschiedenen bildgebenden Verfahren (Baseline vs. Nach 24 Wochen) durchgeführt worden sind, wurden als Non-Responder betrachtet.</p> <p>Eine bestätigte Milzprogression ist wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zunahme des Milzvolumens $\geq 25\%$ gegenüber Baseline ODER

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatische Milzprogression, wenn folgende Kriterien erfüllt sind: <ul style="list-style-type: none"> ○ Verschlechterung des Völlegefühls und Gewichtsabnahme $\geq 5\%$ gegenüber Baseline oder Verschlechterung von anhaltenden Milzschmerzen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Einleitung einer neuen narkotischen Schmerzmedikation für ≥ 5 Tage bei Patienten, die zuvor keine narkotischen Schmerzmittel erhielten ▪ $\geq 50\%$ Erhöhung der täglichen Dosis narkotischer Schmerzmittel gegenüber der Baseline für ≥ 5 Tage ○ Zunahme des Milzvolumens $\geq 15\%$ gegenüber Baseline <p>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Milzansprechrage zu Woche 24 (SRR24) mit dem Reduktionskriterium des Milzvolumens um $\geq 35\%$ • Anteil der Patienten mit bestätigter Milzprogression <p>Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-I dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Milzansprechrage zu Woche 24 (SRR24) mit dem Reduktionskriterium des Milzvolumens um $\geq 25\%$ <p>Dieser Endpunkt wird anhand der ITT-Population ausgewertet.</p>
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Milzansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SIMPLIFY-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SIMPLIFY-2	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
MOMENTUM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien SIMPLIFY-1 und MOMENTUM handelt es sich um doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele, multizentrische klinische Studien. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Für die Analyse des Endpunktes Milzansprechen ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

Bei der Studie SIMPLIFY-2 handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktivkontrollierte, multizentrische klinische Studie. Prüferärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Die Ergebnisse zum Milzansprechen wurden durch ein zentrales Bildgebungslabor verblindet begutachtet; für den Endpunkt Milzansprechen ist trotz des offenen Studiendesigns daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Milzansprechen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

JAKi-naive Patienten

SIMPLIFY-1

Ergebnisse RCT-Phase (24 Wochen)

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Milzansprechen zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mITT-Population^a</i>	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert			
	MMB	RUX	Inverses RR ^b (adjustiert)	Inverses RR ^c (unadjustiert)	Inverses OR ^c (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	86	94				
Milzansprechrates – Woche 24						
Responder, n (%)	27 (31.4%)	31 (33.0%)	1.00 (0.65, 1.52) 0.98	1.05 (0.69, 1.61) 0.82	1.08 (0.57, 2.01) 0.82	-0.02 (-0.15, 0.12)
Hinweis: Patienten mit fehlendem Wert werden als Non-Responder imputiert.						
a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.						
b: Adjustiertes inverses relatives Risiko (inkl. 95% KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein) und Baseline-Thrombozytenzahl (<100, 100-200, >200×10 ⁹ /l). Ein inverses relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu RUX.						
c: p-Werte wurden mit einem Z-Test ermittelt.						
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						
Quelle: [9] Tabelle 2.0101						

Die Studie SIMPLIFY-1 zeigt für den Endpunkt Milzansprechen zu Woche 24 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Auch für den Endpunkt Dauer des Milzansprechens liegt kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vor (Analyse ist im Anhang 4-I dargestellt).

Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten

SIMPLIFY-2

Ergebnisse RCT-Phase (24 Wochen)

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Milzansprechen zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)

SIMPLIFY-2 mITT-Population ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert			
	MMB	BAT	Inverses RR ^b (adjustiert)	Inverses RR ^c (unadjustiert)	Inverses OR ^c (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	66	39				
Milzansprechrates – Woche 24						
Responder, n (%)	6 (9.1%)	2 (5.1%)	0.60 (0.12, 2.93) 0.53	0.56 (0.12, 2.66) 0.47	0.54 (0.10, 2.82) 0.47	0.04 (-0.06, 0.14)
Hinweis: Wenn das modifizierte Poisson-Regressionsmodell nicht konvergiert, werden diese Werte als NE dargestellt. Patienten mit fehlendem Wert werden als Non-Responder imputiert.						
a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.						
b: Adjustiertes inverses relatives Risiko (inkl. 95% KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein) und Baseline-Thrombozytenzahl (<100, 100-200, >200×10 ⁹ /l). Ein inverses relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu BAT.						
c: p-Werte wurden mit einem Z-Test ermittelt.						
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						
Quelle: [9] Tabelle 2.0101						

Die Studie SIMPLIFY-2 zeigt für den Endpunkt Milzansprechen zu Woche 24 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Auch für den Endpunkt Dauer des Milzansprechens liegt kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vor (diese Analyse ist im Anhang 4-I dargestellt).

MOMENTUM*Ergebnisse RCT-Phase (24 Wochen)*Tabelle 4-41: Ergebnisse für Milzansprechrates zu Woche 24 ($\geq 35\%$ Reduktionskriterium) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MOMENTUM (RCT-Phase, ITT)

MOMENTUM ITT-Population	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert			
	MMB	DAN	Inverses RR^a (adjustiert)	Inverses RR^b (unadjustiert)	OR^b (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	130	65				
Milzansprechrates – Woche 24 ($\geq 35\%$ Reduktionskriterium)						
Responder, n (%)	29 (22.3%)	2 (3.1%)	0.15 (0.04, 0.58) 0.006	0.14 (0.03, 0.56) 0.006	0.11 (0.03, 0.48) 0.003	0.19 (0.11, 0.28)
<p>Hinweis: Milzansprechrates ist definiert als Anteil an Patienten, die am Ende von Woche 24 eine Milzvolumenreduktion von $\geq 35\%$ gegenüber Baseline aufweisen. Die Ergebnisse basieren auf einer zentralen (oder lokalen, wenn eine zentrale Messung nicht möglich ist) Beurteilung des Milzvolumens. Patienten mit fehlendem Wert werden als Non-Responder imputiert.</p> <p>a: Adjustiertes inverses relatives Risiko und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, Baseline-MFSAF-TSS (<22, ≥ 22), tastbarer Milzlänge unterhalb des linken Rippenbogens zu Baseline ($<12\text{cm}$, $\geq 12\text{cm}$) und Erythrozyteneinheiten zu Baseline, die in den 8 Wochen vor Randomisierung transfundiert wurden (0, 1-4, 5+). Ein inverses relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu DAN.</p> <p>b: Die p-Werte wurden mit einem Z-Test ermittelt.</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: [9] Tabelle 2.0602</p>						

Die Analyse des Endpunktes Milzansprechrates zu Woche 24 ($\geq 35\%$ Reduktionskriterium) zeigt in der Studie MOMENTUM ein signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Momelotinib.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit bestätigter Milzprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MOMENTUM (RCT-Phase, ITT)

<i>MOMENTUM</i> <i>ITT-Population</i>	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert			
	MMB	DAN	RR ^a (adjustiert)	RR ^b (unadjustiert)	OR ^b (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	130	65				
Milzprogression						
Bestätigte Milzprogression, n (%)	2 (1.5%)	6 (9.2%)	NE	0.17 (0.03, 0.80) 0.026	0.15 (0.03, 0.78) 0.024	-0.08 (-0.15, 0.00)
Hinweis: Eine bestätigte Milzprogression wird beim Verlassen des randomisierten Behandlungszeitraums der Studie erfasst. Wenn das modifizierte Poisson-Regressionsmodell nicht konvergiert, werden diese Werte als NE dargestellt. Patienten mit fehlendem Wert werden als Non-Responder imputiert.						
a: Adjustiertes relatives Risiko und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, Baseline-MFSAF-TSS (<22, ≥22), tastbarer Milzlänge unterhalb des linken Rippenbogens zu Baseline (<12cm, ≥12cm) und Erythrozyteneinheiten zu Baseline, die in den 8 Wochen vor Randomisierung transfundiert wurden (0, 1-4, 5+). Ein relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu DAN.						
b: Die p-Werte wurden mit einem Z-Test ermittelt.						
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						
Quelle: [9] Tabelle 2.0701						

Die Studie MOMENTUM zeigt für den Endpunkt Anteil der Patienten mit bestätigter Milzprogression einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Momelotinib in der unadjustierten Analyse.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind in Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulation (Studie MOMENTUM) bzw. Studienteilpopulation (Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2) ist durch das Anwendungsgebiet abgedeckt.

4.3.1.3.1.2.2 Symptomansprechen (MPN-SAF, mMPN-SAF TSS, MFSAF v4.0 TSS) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Symptomansprechen (MPN-SAF, mMPN-SAF TSS, MFSAF v4.0 TSS)

Studie	Operationalisierung
SIMPLIFY-1	<p><u>MPN-SAF</u></p> <p>Der Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF) Fragebogen [49] besteht aus 27 Fragen und wird als valides Instrument zur Erhebung der Symptomlast und Lebensqualität von Patienten mit myeloproliferativen Neoplasien (MPN) verwendet. Der patientenberichtete Fragebogen MPN-SAF enthält als Subscores den MPN-SAF Total Symptom Score (TSS) und einen kurzen Fragebogen zur Fatigue (Brief Fatigue Inventory, BFI).</p> <p>Die Patienten bewerten ihre Krankheitssymptome in jeder der 27 Fragen auf einer Skala von 0 (nicht vorhanden bzw. keine Müdigkeit/Beeinträchtigung) bis 10 (schlimmstmöglich bzw. stärkste vorstellbare Müdigkeit/vollständige Beeinträchtigung) basierend auf den Auswirkungen, die diese Symptome auf sie haben. Der MPN-SAF wurde zu Baseline sowie zu Woche 4, 8, 12, 16, 20 und 24 ausgefüllt und ein Mean Symptom Score (MSS27) gebildet. Der Mean Symptom Score wird als fehlend betrachtet, sobald einzelne Fragen nicht bewertet wurden.</p> <p>Dieser Endpunkt wurde nicht in der ET-Phase erhoben.</p> <p>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Responderanalyse zum MPN-SAF Mean Symptom Score zu Woche 24 – Ansprechen definiert als Verbesserung des MSS27 um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite ($\geq 1,5$ Punkte) <p>Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-I dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des MPN-SAF Mean Symptom Scores und der MPN-SAF Einzelitems gegenüber Baseline zu Woche 4, 8, 12, 16, 20 und Woche 24 (RCT-Phase) • Liniendiagramm der Veränderung des MPN SAF Mean Symptom Scores und der MPN-SAF Einzelitems gegenüber Baseline (RCT-Phase) • Responderanalyse der MPN-SAF Einzelitems zu Woche 24 – Ansprechen definiert als Verbesserung des jeweiligen Einzelitems um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite <p><u>mMPN-SAF TSS</u></p> <p>Der modifizierte MPN-SAF TSS Fragebogen (mMPN-SAF TSS) [50] wurde dem MPN-SAF-Fragebogen entnommen und wird als valides Instrument zur Erhebung folgender 7 Kernsymptome von MF verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Müdigkeit • Frühzeitiges Völlegefühl • Abdominale Beschwerden (unangenehmes Gefühl im Bauch) • Nachtschweiß • Juckreiz (Pruritus) • Knochenschmerzen (diffus, nicht Gelenkschmerzen oder Arthritis)

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite <p>Das Symptomansprechen mittels mMPN-SAF TSS ist definiert als eine Reduktion des TSS vom Baseline-Wert um $\geq 50\%$ nach 24 Wochen, was eine Verbesserung der Symptomlast darstellt.</p> <p>Es wurde der mMPN-SAF TSS Fragebogen Version 2 verwendet, der aus insgesamt 8 Fragen zur Erfassung der Symptomlast und Lebensqualität von Patienten mit MPN besteht, wobei nur 7 Fragen zur Berechnung des Symptomscores verwendet und berichtet werden (die enthaltene Frage zur Inaktivität wurde auf Anraten der FDA ausgeschlossen). Die Teilnehmer bewerten ihre Symptome der letzten 24 Stunden auf einer Skala von 0 (nicht vorhanden) bis 10 (schlimmstmöglich). Der TSS wurde über den Studienzeitraum erhoben, um Veränderungen der krankheitsspezifischen Symptome zu bewerten.</p> <p>Die Teilnehmer erhielten ein elektronisches Tagebuch (electronic diary, eDiary), um im Zuge der Studienteilnahme von 24 Wochen täglich den Fragebogen auszufüllen. Für die Analyse des TSS werden die täglichen TSS-Werte zu Woche 4, 8, 12, 16, 20, und 24 zusammengefasst dargestellt. Dabei erfolgt die Berechnung anhand des Durchschnitts des konsekutiven 28-tägigen Zeitraums vor Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16, Woche 20 und Woche 24. Es sind ≥ 20 verfügbare tägliche TSS-Bewertungen für die Durchschnittsberechnungen nötig, ansonsten wird der TSS zur jeweiligen Woche als fehlend eingeordnet.</p> <p><u>Definition Baseline-TSS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchschnitt der täglichen TSS der 7-tägigen Baseline-Periode (Tag -7 bis -1 bei Randomisierung vor 18 Uhr nach lokaler Zeit oder Tag -6 bis Tag 1 bei Randomisierung danach) • Wird als fehlend betrachtet, wenn mehr als drei Tage in der Baseline-Periode bei der Bewertung des täglichen TSS fehlen <p><u>Definition TSS zu Woche 12 und zu Woche 24:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchschnitt der täglichen TSS eines 28-tägigen Zeitraums vor Woche 12 bzw. Woche 24 • 28-tägiger Zeitraum: 28 aufeinanderfolgenden Tage mit ≥ 20 verfügbaren täglichen TSS-Bewertungen • Fortlaufender 28-tägiger Zeitraum vor Woche 24: letzter verfügbarer Zeitraum mit ≥ 20 verfügbaren täglichen TSS-Bewertungen • Letzter Tag des 28-tägigen Zeitraums: <ul style="list-style-type: none"> ○ muss vor oder am letzten Tag der RCT-Phase liegen ○ darf keine fehlende tägliche TSS-Bewertung aufweisen ○ liegt zwischen den Tagen 78 und 92 (für Woche 12) bzw. zwischen Tag 162 und 176 (für Woche 24) • Wird als fehlend betrachtet, wenn kein fortlaufender 28-tägiger Zeitraum verfügbar ist, der ≥ 20 tägliche TSS-Bewertungen enthält oder deren letzter Tag der Teilnahme an der RCT-Phase vor Tag 78 (für Woche 12) bzw. vor Tag 162 (für Woche 24) liegt <p>Das Symptomansprechen mittels TSS wurde für Patienten deren Baseline-TSS > 0 oder Baseline-TSS = 0, aber ein TSS $\neq 0$ oder fehlender TSS zu Woche 24 analysiert. Patienten mit fehlendem TSS zu Woche 24, aber vorhandenem Baseline-TSS werden als Non-Responder bewertet.</p> <p><u>Berechnung der prozentualen Veränderung des TSS von der Baseline bis Woche 24:</u></p> $TSS \text{ Veränderung zu Baseline (\%)} = \frac{100 \cdot (TSS \text{ zu Woche 24} - \text{Baseline-TSS})}{\text{Baseline-TSS}}$

Studie	Operationalisierung
	<p>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Responderanalyse zum Symptomansprechen mittels TSS zu Woche 24 – Ansprechen definiert als Reduktion des TSS um $\geq 50\%$ vom Baseline-Wert • Zeit bis zum Symptomansprechen mittels TSS – Ansprechen definiert als Reduktion des TSS um $\geq 50\%$ vom Baseline-Wert (TtTSS) <ul style="list-style-type: none"> ○ Definiert als Zeitintervall von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Zeitpunkt des Symptomansprechens (in Wochen) ○ $TtTSS = \frac{\text{frühestes Symptomansprechen} - \text{Tag der Randomisierung} + 1}{7}$ ○ Patienten ohne dokumentiertes Symptomansprechen mittels TSS werden zum Zeitpunkt des letzten täglichen TSS zensiert. Patienten ohne TSS-Werte nach Baseline werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. • Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Symptomansprechen mittels TSS-Gesamtscore – Ansprechen definiert als Reduktion des TSS um $\geq 50\%$ vom Baseline-Wert <p>Folgende Analysen werden im Anhang 4-H (Sensitivitätsanalysen) dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Responderanalyse zum Symptomansprechen (zu Woche 12 und zu Woche 24): Analyse basierend auf dem mPP-Analyseset • Responderanalyse zum Symptomansprechen (zu Woche 12 und zu Woche 24): Nicht-stratifizierte exakte sowie CMH-Analyse mit dem mITT-Analyseset ohne Adjustierung • Responderanalyse zum Symptomansprechen (zu Woche 12 und zu Woche 24) mit erweiterten Kriterien: Nicht-stratifizierte exakte sowie CMH-Analyse mit dem mITT-Analyseset ohne Adjustierung • Responderanalyse zum Symptomansprechen (zu Woche 24): Last observation carried forward (LOCF): Patienten mit fehlendem TSS zu Woche 24, die die RCT-Phase abgeschlossen oder vorzeitig abgebrochen haben, werden anhand der letzten 20 täglichen TSS-Bewertungen vor Tag 176 oder dem letzten Tag der Teilnahme imputiert. Sind diese 20 täglichen post-Baseline TSS nicht verfügbar, werden diese Patienten als Non-Responder betrachtet. Die Daten der Patienten mit fehlendem TSS zu Woche 24, die die RCT-Phase vorzeitig aufgrund eines symptomatischen Wachstums der Milz, Progression der Krankheit oder des Todes abgebrochen haben, wurden nicht imputiert und als Non-Responder betrachtet. <p>Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-I dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des TSS-Gesamtscores und der Einzelitems gegenüber Baseline zu Woche 4, 8, 12, 16, 20 und Woche 24 (RCT-Phase) • Liniendiagramm der Veränderung des TSS-Gesamtscores und der Einzelitems gegenüber Baseline (RCT-Phase) • Responderanalyse zum Symptomansprechen mittels TSS-Einzelitems (Ansprechen definiert als Reduktion des jeweiligen Einzelitems um $\geq 50\%$ vom Baseline-Wert) (RCT-Phase) <p>Dieser Endpunkt wird anhand der mITT-Population ausgewertet.</p>
SIMPLIFY-2	<p><u>MPN-SAF und mMPN-SAF TSS</u></p> <p>Siehe SIMPLIFY-1</p>
MOMENTUM	<p><u>MFSAF v4.0 TSS</u></p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Das Symptomansprechen mittels Myelofibrosis Symptom Assessment Form Version 4.0 TSS (MFSAF v4.0 TSS) [51] ist definiert als der Anteil der Patienten mit einer Reduktion des mittleren MFSAF TSS vom Baseline-Wert um $\geq 50\%$ in den 28 Tagen unmittelbar vor Ende der Woche 24. Der MFSAF v4.0 TSS-Fragebogen umfasst 7 Kernsymptome aus der modifizierten Version des MPN-SAF und ersetzt andere Versionen des Instruments (MFSAF v2.0, mMPN-SAF). Der MFSAF v4.0 wird als valides und harmonisiertes Instrument zur Erhebung folgender 7 Kernsymptome von MF verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erschöpfung (Abgeschlagenheit, Müdigkeit) • Nachtschweiß (oder Hitzegefühl) • Juckreiz • Beschwerden im Bauchraum (Druckgefühl im Oberbauch) • Schmerzen unterhalb des linken Rippenbogens • Völlegefühl schon kurz nach Beginn des Essens • Knochenschmerzen (nicht Gelenk- oder Arthritisschmerzen) <p>Diese wurden durch vorhandene Patienten- und Kliniker-basierte Evidenz identifiziert [55]. Die Patienten bewerten ihre Symptome der letzten 24 Stunden täglich anhand einer 11-stufigen numerischen Skala von 0 (nicht vorhanden) bis 10 (schlimmst vorstellbar). Der TSS wird anschließend als Summe der individuellen Punktzahlen der 7 Fragen berechnet. Es ergibt sich ein möglicher Wertebereich zwischen 0 und 70, wobei ein höherer TSS-Wert schwereren Symptomen entspricht.</p> <p>Die erste MFSAF-Bewertung wurde vor dem Einschluss des Patienten im Studienzentrum durchgeführt, um die Eignung beim Screening zu bestätigen. Die MFSAF-Screening-Bewertung konnte bei Bedarf (z. B. aufgrund von technischen Problemen oder Problemen bei der Einweisung der Patienten) mit Genehmigung des Sponsors wiederholt und zur Feststellung der Eignung verwendet werden. Die Symptombewertungen wurden mithilfe eines Geräts zur Erfassung von electronic patient-reported outcomes (ePRO) gesammelt. Wurde mehr als ein TSS für einen Tag eingereicht, wurde der zuletzt abgegebene bewertet. Nach ärztlicher Prüfung wurden die TSS von Patienten, die eine nicht-genehmigte MF-Therapie, Steroide zur Behandlung von MF oder die eine zulässige Verwendung von Steroiden für Nicht-MF-Erkrankungen überschritten haben, am ersten Tag der Gabe der Studienmedikation und allen folgenden Daten als fehlend betrachtet.</p> <p><u>Definition mittlerer Baseline-Wert des MFSAF TSS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchschnitt des täglichen TSS der 7-tägigen Baseline-Periode vor der Randomisierung (Tage BL1-BL7) • Wird als fehlend betrachtet, wenn mehr als drei Tage in der Baseline-Periode bei der Bewertung des täglichen TSS fehlen <p><u>Definition MFSAF TSS zu Woche 24:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchschnitt der täglichen TSS eines fortlaufenden 28-tägigen Zeitraums vor Woche 24 • Fortlaufender 28-tägiger Zeitraum vor Woche 24: letzter verfügbarer Zeitraum mit ≥ 20 verfügbaren täglichen TSS-Bewertungen • Letzter Tag des 28-tägigen Zeitraum: <ul style="list-style-type: none"> ○ muss vor oder am letzten Tag der RCT-Phase liegen ○ darf keine fehlende tägliche TSS-Bewertung aufweisen ○ liegt zwischen Tag 161 und Tag 168 ○ Patienten werden als Non-Responder betrachtet, wenn kein fortlaufender 28-tägiger Zeitraum verfügbar ist, der ≥ 20 tägliche TSS-Bewertungen enthält oder deren letzter Tag der Teilnahme an der RCT-Phase vor Tag 161 liegt

Studie	Operationalisierung
	<p>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Responderanalyse zum Symptomansprechen mittels TSS zu Woche 24 – Ansprechen definiert als Reduktion des TSS um $\geq 50\%$ vom Baseline-Wert <p>Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-I dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des TSS-Gesamtscores und der Einzelitems gegenüber Baseline (RCT-Phase) • Liniendiagramm der Veränderung des TSS-Gesamtscores und der Einzelitems gegenüber Baseline (RCT-Phase) <p>Dieser Endpunkt wird anhand der ITT-Population ausgewertet.</p>
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomansprechen (MPN-SAF, mMPN-SAF TSS, MFSAF v4.0 TSS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SIMPLIFY-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SIMPLIFY-2	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
MOMENTUM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien SIMPLIFY-1 und MOMENTUM handelt es sich um doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele, multizentrische klinische Studien. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Für die Analyse des Endpunktes Symptomansprechen ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

Bei der Studie SIMPLIFY-2 handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktivkontrollierte, multizentrische klinische Studie. Prüferärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Für den Endpunkt Symptomansprechen ergibt sich daher ein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomansprechen (MPN-SAF, mMPN-SAF TSS, MFSAF v4.0 TSS) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

JAKi-naive Patienten

SIMPLIFY-1

Ergebnisse RCT-Phase (24 Wochen)

Tabelle 4-45: Rückläuferquote des MPN-SAF aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)

SIMPLIFY-1 mITT-Population^a	MMB	RUX
N	86	94
Rückläuferquote MPN-SAF, %		
Baseline	90%	81%
Woche 4	88%	96%
Woche 8	81%	91%
Woche 12	83%	95%
Woche 16	78%	88%
Woche 20	74%	88%
Woche 24	76%	87%
a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [9] Tabelle 2.5801		

Tabelle 4-46: Ergebnisse des Symptomansprechens mittels MPN-SAF Mean Symptom Score (Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mITT-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert			
	MMB	RUX	Inverses RR ^b (adjustiert)	Inverses RR ^c (unadjustiert)	Inverses OR ^c (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	86	94				
Symptomansprechen mittels MPN-SAF Mean Symptom Score zu Woche 24						
Responder, n (%)	18 (20.9%)	19 (20.2%)	1.03 (0.60, 1.77) 0.91	0.97 (0.54, 1.72) 0.91	0.96 (0.46, 1.97) 0.91	0.01 (-0.11, 0.13)
Hinweis: Patienten mit fehlendem Wert werden als Non-Responder imputiert.						
a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.						
b: Adjustiertes inverses relatives Risiko (inkl. 95% KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein) und Baseline-Thrombozytenzahl (<100, 100-200, >200×10 ⁹ /l). Ein inverses relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu RUX.						
c: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt.						
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						
Quelle: [9] Tabelle 2.6201						

Die Studie SIMPLIFY-1 zeigt für den Endpunkt Symptomansprechen mittels MPN-SAF Mean Symptom Score (Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-47: Rückläuferquote des mMPN-SAF TSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)

SIMPLIFY-1 mITT-Population^a	MMB	RUX
N	86	94
Rückläuferquote mMPN-SAF TSS, %		
Woche 4	92%	98%
Woche 8	88%	98%
Woche 12	86%	96%
Woche 16	86%	91%
Woche 20	84%	93%
Woche 24	78%	85%
<p>Hinweis: Die Analyse der Ansprechrquote bei jedem Besuch umfasst nur Patienten mit einem TSS >0 bei Baseline oder (TSS = 0 bei Baseline und [TSS >0 oder fehlend]). Patienten mit TSS = 0 bei Baseline und = 0 beim Besuch sind von der Analyse der Ansprechrquote ausgeschlossen, werden aber bei der Berechnung der Rücklaufquote berücksichtigt.</p> <p>a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [9] Tabelle 2.0701</p>		

Tabelle 4-48: Ergebnisse des Symptomansprechens mittels TSS-Gesamtscore (Responderanalyse mit 50%-Kriterium) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mITT-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert			
	MMB	RUX	Inverses RR ^b (adjustiert)	Inverses RR ^c (unadjustiert)	Inverses OR ^c (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	84	94				
TSS-Gesamtscore – Woche 24						
Ausgewertete Patienten zu Woche 24, n	84	93				
Anzahl an Patienten mit TSS = 0 bei Baseline und TSS >0 oder fehlend zu Woche 24	1 (1.2%)	0	1.47 (0.93, 2.32) 0.098	1.42 (0.90, 2.25) 0.14	1.65 (0.86, 3.17) 0.13	-0.10 (-0.24, 0.03)
Responder, n (%)	21 (25.0%)	33 (35.5%)				
<p>Hinweis: Die Analyse der Ansprechrates bei jedem Besuch umfasst nur Patienten mit einem TSS >0 bei Baseline oder (TSS = 0 bei Baseline und [TSS >0 oder fehlend]). Patienten mit TSS = 0 bei Baseline und = 0 beim Besuch sind von der Analyse der Ansprechrates ausgeschlossen, werden aber bei der Berechnung der Rücklaufquote berücksichtigt. Patienten mit fehlendem Wert werden als Non-Responder imputiert.</p> <p>a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.</p> <p>b: Adjustiertes inverses relatives Risiko (inkl. 95% KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein) und Baseline-Thrombozytenzahl (<100, 100-200, >200×10⁹/l). Ein inverses relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu RUX.</p> <p>c: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt.</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: [9] Tabelle 2.0701</p>						

Die Studie SIMPLIFY-1 zeigt für den Endpunkt Symptomansprechen mittels TSS-Gesamtscore (Responderanalyse mit 50%-Kriterium) zu Woche 24 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Zeit bis zum Symptomsprechen mittels TSS-Gesamtscore (50%-Kriterium) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mITT-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Inverses Hazard Ratio ^b (95% KI) p-Wert ^c
	MMB	RUX	
N	86	94	
Zeit bis zum Symptomsprechen mittels TSS-Gesamtscore (in Wochen) mittels Kaplan-Meier-Methode			
Anzahl an Patienten mit Ereignis			
Ansprechen ^d mittels TSS, n (%)	32 (37.2%)	39 (41.5%)	1.13 (0.71, 1.82) 0.66
Zensiert n (%)	54 (62.8%)	55 (58.5%)	
Min/Max (Wochen)	1.14/25.14	4.00/25.14	
25. Perzentil (95% KI) (Wochen)	12.14 (8.14, 16.14)	8.14 (4.14, 16.14)	
Median (95% KI) (Wochen)	NE (20.14, NE)	NE (23.71, NE)	
75. Perzentil (95% KI) (Wochen)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	
<p>a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.</p> <p>b: Adjustiertes inverses Hazard Ratio (inkl. 95% KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein) und Baseline Thrombozytenzahl (<100, 100-200, >200×10⁹/l). Ein inverses Hazard Ratio <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu RUX.</p> <p>c: Zweiseitiger p-Wert berechnet mit einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren Baseline-TD (ja, nein) und Baseline-Thrombozytenzahl (<100, 100-200, >200×10⁹/l).</p> <p>d: Ansprechen ist definiert als eine Reduktion des TSS vom Baseline-Wert um ≥50%.</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: [9] Tabelle 2.1401</p>			

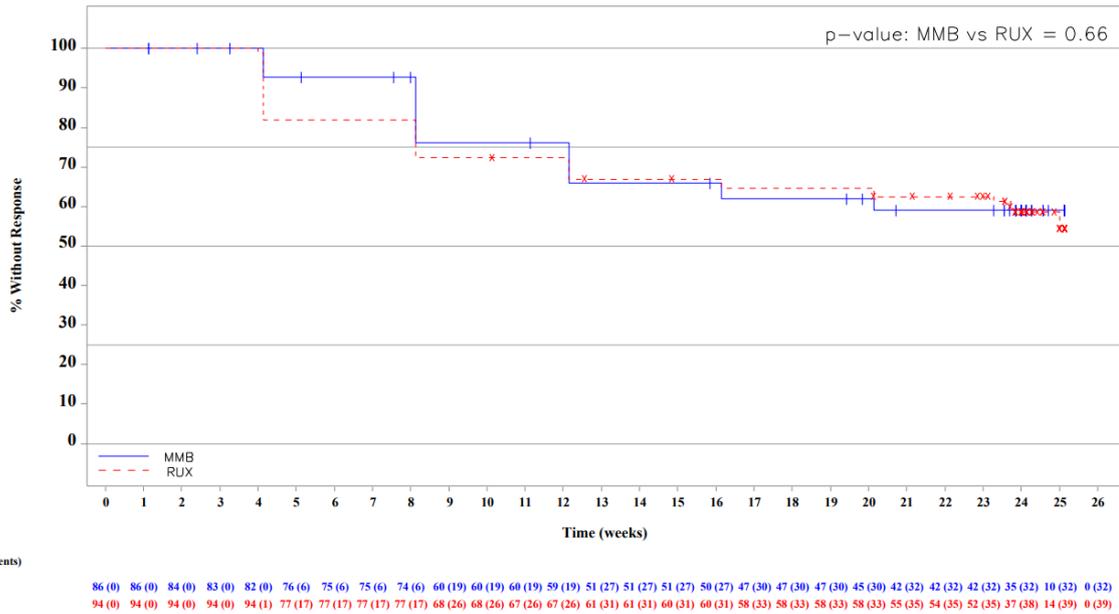


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Symptomsprechen mittels TSS-Gesamtscore (50%-Kriterium) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)

Quelle: [9] Abbildung 2.1101

Die Studie SIMPLIFY-1 zeigt für den Endpunkt Zeit bis zum Symptomsprechen mittels TSS-Gesamtscore (50%-Kriterium) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten***SIMPLIFY-2****Ergebnisse RCT-Phase (24 Wochen)*

Tabelle 4-50: Rückläuferquote des MPN-SAF aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-2</i> <i>mITT-Population^a</i>	MMB	BAT
N	66	39
Rückläuferquote MPN-SAF, %		
Baseline	76%	74%
Woche 4	91%	79%
Woche 8	86%	69%
Woche 12	77%	77%
Woche 16	73%	77%
Woche 20	67%	74%
Woche 24	62%	74%
a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [9] Tabelle 2.7201		

Tabelle 4-51: Ergebnisse des Symptomansprechens mittels MPN-SAF Mean Symptom Score (Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-2</i> <i>mITT-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert			
	MMB	BAT	Inverses RR ^b (adjustiert)	Inverses RR ^c (unadjustiert)	Inverses OR ^c (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	66	39				
Symptomansprechen mittels MPN-SAF Mean Symptom Score zu Woche 24						
Responder, n (%)	4 (6.1%)	1 (2.6%)	0.35 (0.04, 2.86) 0.33	0.42 (0.05, 3.65) 0.43	0.41 (0.04, 3.79) 0.43	0.03 (-0.04, 0.11)
Hinweis: Patienten mit fehlendem Wert werden als Non-Responder imputiert.						
a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.						
b: Adjustiertes inverses relatives Risiko (inkl. 95% KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein), TSS zu Baseline (<18, ≥18). Ein inverses relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu BAT.						
c: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt.						
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						
Quelle: [9] Tabelle 2.7501						

Die Studie SIMPLIFY-2 zeigt für den Endpunkt Symptomansprechens mittels MPN-SAF Mean Symptom Score (Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-52: Rückläuferquote des mMPN-SAF TSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)

SIMPLIFY-2 mITT-Population^a	MMB	BAT
N	66	39
Rückläuferquote mMPN-SAF TSS, %		
Woche 4	100%	95%
Woche 8	89%	90%
Woche 12	86%	85%
Woche 16	79%	82%
Woche 20	76%	82%
Woche 24	71%	74%
<p>Hinweis: Die Analyse der Ansprechrate bei jedem Besuch umfasst nur Patienten mit einem TSS >0 bei Baseline oder (TSS = 0 bei Baseline und [TSS >0 oder fehlend]). Patienten mit TSS = 0 bei Baseline und = 0 beim Besuch sind von der Analyse der Ansprechrate ausgeschlossen, werden aber bei der Berechnung der Rücklaufquote berücksichtigt.</p> <p>a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [9] Tabelle 2.1401</p>		

Tabelle 4-53: Ergebnisse des Symptomansprechens mittels TSS-Gesamtscore aus mMPN-SAF TSS (Responderanalyse mit 50%-Kriterium) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-2</i> <i>mITT-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert			
	MMB	BAT	Inverses RR ^b (adjustiert)	Inverses RR ^c (unadjustiert)	Inverses OR ^c (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	66	39				
TSS-Gesamtscore – Woche 24						
Ausgewertete Patienten in Woche 24, n	65	38				
TSS = 0 bei Baseline und TSS >0 oder fehlend in Woche 24	0	2 (5.3%)	0.08 (0.01, 0.54) 0.010	0.08 (0.01, 0.58) 0.012	0.06 (0.01, 0.44) 0.006	0.30 (0.17, 0.42)
Responder, n (%)	21 (32.3%)	1 (2.6%)				
<p>Hinweis: Die Analyse der Ansprechrate bei jedem Besuch umfasst nur Patienten mit einem TSS >0 bei Baseline oder (TSS = 0 bei Baseline und [TSS >0 oder fehlend]). Patienten mit TSS = 0 bei Baseline und = 0 beim Besuch sind von der Analyse der Ansprechrate ausgeschlossen, werden aber bei der Berechnung der Rücklaufquote berücksichtigt. Patienten mit fehlendem Wert werden als Non-Responder imputiert.</p> <p>a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.</p> <p>b: Adjustiertes inverses relatives Risiko (inkl. 95% KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein) TSS zu Baseline (<18, ≥18). Ein inverses relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu BAT.</p> <p>c: p-Werte wurden mit einem Z-Test ermittelt.</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: [9] Tabelle 2.1401</p>						

Die Studie SIMPLIFY-2 zeigt für den Endpunkt Symptomansprechen mittels TSS-Gesamtscore mMPN-SAF TSS (Responderanalyse mit 50%-Kriterium) zu Woche 24 einen signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Momelotinib.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Zeit bis zum Symptomsprechen (TtTSS) mittels TSS-Gesamtscore aus mMPN-SAF TSS (50%-Kriterium) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-2</i> <i>mITT-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Inverses Hazard Ratio ^b (95% KI) p-Wert ^c
	MMB	BAT	
N	66	39	
Zeit bis zum Symptomsprechen mittels TSS-Gesamtscore (in Wochen) mittels Kaplan-Meier-Methode			
Anzahl an Patienten mit Ereignis			0.22 (0.08, 0.64) 0.002
Ansprechen ^d mittels TSS n (%)	27 (40.9%)	4 (10.3%)	
Zensiert n (%)	39 (59.1%)	35 (89.7%)	
Min/Max (Wochen)	3.86/25.14	1.71/25.14	
25. Perzentil (95% KI) (Wochen)	12.14 (8.14, 16.14)	NE (12.14, NE)	
Median (95% KI) (Wochen)	25.00 (16.14, NE)	NE (NE, NE)	
75. Perzentil (95% KI) (Wochen)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	
<p>Hinweis: Die Analyse der Ansprechrates bei jedem Besuch umfasst nur Patienten mit einem TSS >0 bei Baseline oder (TSS = 0 bei Baseline und [TSS >0 oder fehlend]). Patienten mit TSS = 0 bei Baseline und =0 beim Besuch sind von der Analyse der Ansprechrates ausgeschlossen, werden aber bei der Berechnung der Rücklaufquote berücksichtigt.</p> <p>a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.</p> <p>b: Adjustiertes inverses Hazard Ratio (inkl. 95% KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein) und TSS zu Baseline (<18, ≥18). Ein inverses Hazard Ratio <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu BAT.</p> <p>c: Zweiseitiger p-Wert berechnet mit einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren TD zu Baseline (ja, nein) und TSS zu Baseline (<18, ≥18).</p> <p>d: Ansprechen ist definiert als eine Reduktion des TSS vom Baseline-Wert um ≥50%.</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: [9] Tabelle 2.2001</p>			

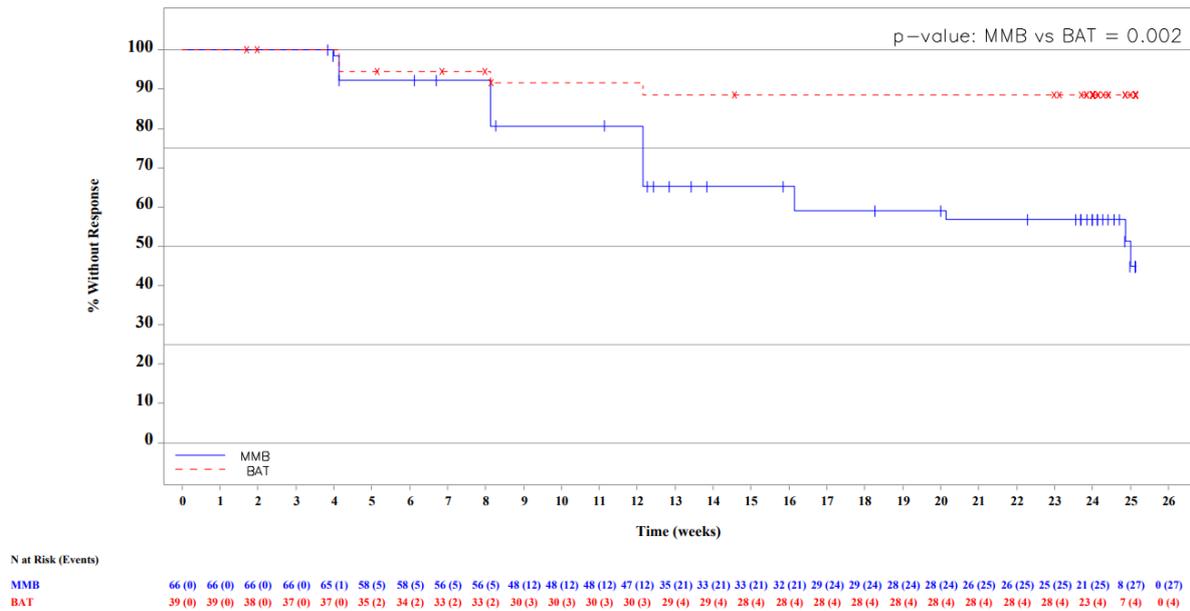


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Symptomsprechen mittels TSS-Gesamtscore aus mMPN-SAF TSS (50%-Kriterium) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)

Quelle: [9] Abbildung 2.1101

Die Studie SIMPLIFY-2 zeigt für den Endpunkt Zeit bis zum Symptomsprechen mittels TSS-Gesamtscore aus mMPN-SAF TSS (50%-Kriterium) signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Momelotinib.

MOMENTUM*Ergebnisse RCT-Phase (24 Wochen)*

Tabelle 4-55: Rückläuferquote des MFSAF v4.0 TSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MOMENTUM (RCT-Phase, ITT)

MOMENTUM ITT-Population	MMB	DAN
N	130	65
Rückläuferquote MFSAF v4.0 TSS, %		
Baseline	100%	100%
Woche 4	93%	86%
Woche 8	92%	83%
Woche 12	88%	72%
Woche 16	77%	62%
Woche 20	77%	55%
Woche 24	71%	57%
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [9] Tabelle 2.0401		

Tabelle 4-56: Ergebnisse des Symptomansprechen mittels TSS-Gesamtscores aus MFSAF v4.0 TSS (Responderanalyse mit 50%-Kriterium) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MOMENTUM (RCT-Phase, ITT)

<i>MOMENTUM</i> <i>ITT-Population</i>	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert			
	MMB	DAN	Inverses RR ^a (adjustiert)	Inverses RR ^b (unadjustiert)	Inverses OR ^b (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	130	65				
Symptomansprechen mittels TSS-Gesamtscore – Woche 24						
Responder, n (%)	32 (24.6%)	6 (9.2%)	NE	0.38 (0.17, 0.85) 0.019	0.31 (0.12, 0.79) 0.014	0.15 (0.05, 0.26)
<p>Hinweis: Das Symptomansprechen mittels TSS-Gesamtscore ist definiert als der Anteil der Patienten, die eine Verringerung des mittleren TSS um $\geq 50\%$ im aufeinanderfolgenden 28-Tage-Zeitraum unmittelbar vor Ende von Woche 24 im Vergleich zu Baseline erreichen. Wenn das modifizierte Poisson-Regressionsmodell nicht konvergiert, werden diese Werte als NE dargestellt. Patienten mit fehlendem Wert werden als Non-Responder imputiert.</p> <p>a: Adjustiertes inverses relatives Risiko und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, Baseline-MFSAF-TSS (<22, ≥ 22), tastbarer Milzlänge unterhalb des linken Rippenbogens zu Baseline ($<12\text{cm}$, $\geq 12\text{cm}$) und Erythrozyteneinheiten zu Baseline, die in den 8 Wochen vor Randomisierung transfundiert wurden (0, 1-4, 5+). Ein inverses relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu DAN.</p> <p>b: Die p-Werte wurden mit einem Z-Test ermittelt.</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: [9] Tabelle 2.0301</p>						

Die Studie MOMENTUM zeigt für den Endpunkt Symptomansprechen mittels TSS-Gesamtscores aus MFSAF v4.0 TSS (Responderanalyse mit 50%-Kriterium) zu Woche 24 einen signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Momelotinib in der unadjustierten Analyse.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind in Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulation (Studie MOMENTUM) bzw. Studienteilpopulation (Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2) ist durch das Anwendungsgebiet abgedeckt.

4.3.1.3.1.2.2.3 Fatigue – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Fatigue

Studie	Operationalisierung
SIMPLIFY-1	<p>Der Brief Fatigue Inventory (BFI) [58] entstammt dem MPN-SAF und besteht aus 9 Fragen. Die Patienten bewerten ihre Symptome zur Fatigue in jeder der 9 Fragen auf einer Skala von 0 (keine Müdigkeit/keine Beeinträchtigung) bis 10 (stärkste vorstellbare Müdigkeit/vollständige Beeinträchtigung) basierend auf den Auswirkungen, die die Symptome auf sie haben. Dabei werden der BFI-Gesamtscore und seine Domänen-Scores analog zum MPN-SAF als Mittelwert über die relevanten Items ermittelt. Der BFI wurde zur Baseline und zu Woche 4, 8, 12, 16, 20, und 24 in der RCT-Phase ausgefüllt. Dieser Endpunkt wurde nicht in der ET-Phase erhoben.</p> <p>Der BFI besteht aus den beiden Subdomänen Fatigue Score und Interferenz Score. Der Fatigue Score wird anhand folgender 3 Fragen berechnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ermüdung gerade jetzt • Übliche Ermüdung der letzten 24 Stunden • Stärkste Ermüdung der letzten 24 Stunden <p>Der Interferenz Score wird anhand folgender 6 Fragen berechnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemeine Aktivität • Stimmung • Gehvermögen • Normale Arbeit (sowohl außerhalb des Hauses als auch Hausarbeit) • Beziehungen zu anderen Menschen • Lebensfreude <p>Folgende Analyse wird im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Responderanalyse: Verbesserung und Verschlechterung des BFI-Gesamtscores sowie der beiden Subdomänen Fatigue Score und Interferenz Score um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 24 (≥ 1.5 Punkte) (RCT-Phase) <p>Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-I dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Responderanalyse Verbesserung der BFI-Einzelitems um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 24 (RTC-Phase) • Veränderung des BFI-Gesamtscores und der beiden Subdomänen Fatigue Score und Interferenz Score gegenüber Baseline zu Woche 4, 8, 12, 16, 20 und Woche 24 (RCT-Phase) <p>Dieser Endpunkt wird anhand der mITT-Population ausgewertet.</p>
SIMPLIFY-2	Siehe SIMPLIFY-1.
MOMENTUM	Für eine harmonisierte Ergebnisdarstellung wird das Symptom „Fatigue“ anhand des MFSAF v4.0 TSS [51] ausgewertet. Die Veränderung gegenüber Baseline wird als Veränderung des MFSAF v4.0 TSS Einzelitems „Fatigue“ gegenüber Baseline (RCT-Phase) unter dem Endpunkt Symptomansprechen supportiv im Anhang 4-I dargestellt.

Studie	Operationalisierung
	Dieser Endpunkt wird anhand der ITT-Population ausgewertet.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Fatigue in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SIMPLIFY-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SIMPLIFY-2	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
MOMENTUM	Niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien SIMPLIFY-1 und MOMENTUM handelt es sich um doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele, multizentrische klinische Studien. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Für die Analyse des Endpunktes Fatigue ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

Bei der Studie SIMPLIFY-2 handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktivkontrollierte, multizentrische klinische Studie. Prüfer und Studienpersonal waren über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Für den Endpunkt Fatigue ergibt sich daher ein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Fatigue für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

JAKi-naive Patienten

SIMPLIFY-1

Ergebnisse RCT-Phase (24 Wochen)

Tabelle 4-59: Rückläuferquote des BFI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mITT-Population^a</i>	MMB	RUX
N	86	94
Rückläuferquote MPN-SAF (enthält BFI), %		
Baseline	90%	81%
Woche 4	88%	96%
Woche 8	81%	91%
Woche 12	83%	95%
Woche 16	78%	88%
Woche 20	74%	88%
Woche 24	76%	87%
a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [9] Tabelle 2.6401.01		

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Fatigue mittels BFI (Verbesserung, Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mITT-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert			
	MMB	RUX	Inverses RR ^b (adjustiert)	Inverses RR ^c (unadjustiert)	Inverses OR ^c (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	86	94				
BFI-Gesamtscore – Woche 24						
Verbesserung um ≥1.5 Punkte, n (%)	21 (24.4%)	26 (27.7%)	NE	1.13 (0.69, 1.86) 0.62	1.18 (0.61, 2.31) 0.62	-0.03 (-0.16,0.10)
BFI Fatigue Score – Woche 24						
Verbesserung um ≥1.5 Punkte, n (%)	23 (26.7%)	23 (24.5%)	0.98 (0.60, 1.58) 0.92	0.91 (0.56, 1.51) 0.73	0.89 (0.45, 1.73) 0.73	0.02 (-0.10,0.15)
BFI-Interferenz-Score – Woche 24						
Verbesserung um ≥1.5 Punkte, n (%)	20 (23.3%)	27 (28.7%)	NE	1.24 (0.75, 2.03) 0.41	1.33 (0.68, 2.60) 0.40	-0.05 (-0.18,0.07)
Hinweis: Wenn das modifizierte Poisson-Regressionsmodell nicht konvergiert, werden diese Werte als NE dargestellt. Patienten mit fehlendem Wert werden als Non-Responder imputiert.						
a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.						
b: Adjustiertes inverses relatives Risiko (inkl. 95% KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein) und Baseline-Thrombozytenzahl (<100, 100-200, >200×10 ⁹ /l). Ein inverses relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu RUX.						
c: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt.						
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						
Quelle: [9] Tabelle 2.6301						

Die Studie SIMPLIFY-1 zeigt für den Endpunkt Fatigue mittels BFI (Verbesserung, Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Fatigue mittels BFI (Verschlechterung, Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mITT-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert			
	MMB	RUX	RR ^b (adjustiert)	RR ^c (unadjustiert)	OR ^c (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	86	94				
BFI-Gesamtscore – Woche 24						
Verschlechterung um ≥1.5 Punkte, n (%)	7 (8.1%)	4 (4.3%)	1.80 (0.55, 5.88) 0.33	1.91 (0.58, 6.31) 0.29	1.99 (0.56, 7.06) 0.29	0.04 (-0.03, 0.11)
BFI Fatigue Score – Woche 24						
Verschlechterung um ≥1.5 Punkte, n (%)	10 (11.6%)	4 (4.3%)	2.66 (0.87, 8.16) 0.087	2.73 (0.89, 8.39) 0.079	2.96 (0.89, 9.82) 0.076	0.07 (-0.01, 0.15)
BFI-Interferenz-Score – Woche 24						
Verschlechterung um ≥1.5 Punkte, n (%)	6 (7.0%)	2 (2.1%)	3.13 (0.61,16.06) 0.17	3.28 (0.68,15.81) 0.14	3.45 (0.68,17.58) 0.14	0.05 (-0.01, 0.11)
Hinweis: Wenn das modifizierte Poisson-Regressionsmodell nicht konvergiert, werden diese Werte als NE dargestellt. Patienten mit fehlendem Wert werden als Non-Responder imputiert.						
a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.						
b: Adjustiertes relatives Risiko (inkl. 95% KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein) und Baseline-Thrombozytenzahl (<100, 100-200, >200×10 ⁹ /l). Ein relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu RUX.						
c: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt.						
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						
Quelle: [9] Tabelle 2.6401						

Die Studie SIMPLIFY-1 zeigt für den Endpunkt Fatigue mittels BFI (Verschlechterung, Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten***SIMPLIFY-2****Ergebnisse RCT-Phase (24 Wochen)*

Tabelle 4-62: Rückläuferquote des BFI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-2</i> <i>mITT-Population^a</i>	MMB	BAT
N	66	39
Rückläuferquote MPN-SAF (enthält BFI), %		
Baseline	76%	74%
Woche 4	91%	79%
Woche 8	86%	69%
Woche 12	77%	77%
Woche 16	73%	77%
Woche 20	67%	74%
Woche 24	62%	74%
<p>a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [9] Tabelle 2.7701.01</p>		

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Fatigue mittels BFI (Verbesserung, Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-2</i> <i>mITT-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert			
	MMB	BAT	Inverses RR ^b (adjustiert)	Inverses RR ^c (unadjustiert)	Inverses OR ^c (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	66	39				
BFI-Gesamtscore – Woche 24						
Verbesserung um ≥1.5 Punkte, n (%)	6 (9.1%)	1 (2.6%)	NE	0.28 (0.04, 2.26) 0.23	0.26 (0.03, 2.27) 0.22	0.07 (-0.02, 0.15)
BFI Fatigue Score – Woche 24						
Verbesserung um ≥1.5 Punkte, n (%)	8 (12.1%)	1 (2.6%)	NE	0.21 (0.03, 1.63) 0.14	0.19 (0.02, 1.59) 0.13	0.10 (0.00, 0.19)
BFI-Interferenz-Score – Woche 24						
Verbesserung um ≥1.5 Punkte, n (%)	6 (9.1%)	2 (5.1%)	0.54 (0.12, 2.46) 0.42	0.56 (0.12, 2.66) 0.47	0.54 (0.10, 2.82) 0.47	0.04 (-0.06, 0.14)
Hinweis: Wenn das modifizierte Poisson-Regressionsmodell nicht konvergiert, werden diese Werte als NE dargestellt. Patienten mit fehlendem Wert werden als Non-Responder imputiert.						
A: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.						
B: Adjustiertes inverses relatives Risiko (inkl. 95% KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein) TSS zu Baseline (<18, ≥18). Ein inverses relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu BAT.						
c: p-Werte wurden mit einem Z-Test ermittelt.						
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						
Quelle: [9] Tabelle 2.7601						

Die Studie SIMPLIFY-2 zeigt für den Endpunkt Fatigue mittels BFI (Verbesserung, Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Fatigue mittels BFI (Verschlechterung, Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-2</i> <i>mITT-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert			
	MMB	BAT	RR ^b (adjustiert)	RR ^c (unadjustiert)	OR ^c (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	66	39				
BFI-Gesamtscore – Woche 24						
Verschlechterung um ≥1.5 Punkte, n (%)	6 (9.1%)	3 (7.7%)	NE	1.18 (0.31, 4.46) 0.81	1.20 (0.28, 5.10) 0.80	0.01 (-0.09, 0.12)
BFI Fatigue Score – Woche 24						
Verschlechterung um ≥1.5 Punkte, n (%)	8 (12.1%)	5 (12.8%)	NE	0.95 (0.33, 2.69) 0.92	0.94 (0.28, 3.10) 0.92	-0.01 (-0.14, 0.12)
BFI-Interferenz-Score – Woche 24						
Verschlechterung um ≥1.5 Punkte, n (%)	7 (10.6%)	6 (15.4%)	0.69 (0.26, 1.82) 0.46	0.69 (0.25, 1.90) 0.47	0.65 (0.20, 2.10) 0.47	-0.05 (-0.18, 0.09)
Hinweis: Wenn das modifizierte Poisson-Regressionsmodell nicht konvergiert, werden diese Werte als NE dargestellt. Patienten mit fehlendem Wert werden als Non-Responder imputiert.						
a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.						
b: Adjustiertes relatives Risiko (inkl. 95% KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein) TSS zu Baseline (<18, ≥18). Ein relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu BAT.						
c: p-Werte wurden mit einem Z-Test ermittelt.						
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						
Quelle: [9] Tabelle 2.7701						

Die Studie SIMPLIFY-2 zeigt für den Endpunkt Fatigue mittels BFI (Verschlechterung, Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind in Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulation (Studie MOMENTUM) bzw. Studienteilpopulation (Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2) ist durch das Anwendungsgebiet abgedeckt.

4.3.1.3.1.2.3 Transfusionsbezogene Endpunkte – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-65: Operationalisierung von Transfusionsbezogene Endpunkte

Studie	Operationalisierung
SIMPLIFY-1	<p><u>Transfusionsunabhängigkeit</u></p> <p>Als Transfusionsunabhängigkeitsrate wird der Anteil an Patienten definiert, die zu Woche 24 transfusionsunabhängig (Transfusion Independence, TI) sind. Dabei wird TI definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> keine RBC-Transfusionen in den vorangegangenen 12 Wochen und Hämoglobinlevel nicht <8 g/dl in den vorangegangenen 12 Wochen Fälle, die mit klinisch manifesten Blutungen einhergehen, werden ausgeschlossen <p>Die 12-wöchige Periode der TI zu Woche 24 beschreibt eine konsekutive 84-tägige Periode wobei der letzte Tag frühestens Tag 176 darstellt oder das letzte Teilnahmedatum in der RCT-Phase, falls dieses nach oder an Tag 162 war.</p> <p>Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden als nicht-TI betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <4 zentrale Laboruntersuchungen des Hämoglobins verfügbar in der 12-wöchigen (84-tägigen) Periode Dauer zwischen der ersten und letzten verfügbaren zentralen Laboruntersuchung innerhalb der 12-wöchigen Periode <42 Tage Jede zentrale oder lokale Laboruntersuchung des Hämoglobins war <8 g/dl in der 12-wöchigen Periode Imputierter Hämoglobinwert Hgb24D-84 zu Beginn des 12-wöchigen Intervalls war <8 g/dl, der wie folgt berechnet wurde: $Hgb24_{D-84} = Hgb24_{-1} + \frac{Hgb24_1 - Hgb24_{-1}}{Day\ Hgb24_1 - Day\ Hgb24_{-1}} \times (Day\ Hgb24_{D-84} - Day\ Hgb24_{-1})$ <p>Hgb24₁= erste verfügbare Hämoglobinuntersuchung innerhalb der 12-wöchigen Periode Day Hgb24₁= Studientag, an dem Hgb24₁ untersucht worden ist Hgb24₋₁= letzte verfügbare Hämoglobinuntersuchung vor Day Hgb24₁ Day Hgb24₋₁= Studientag, an dem Hgb24₋₁ untersucht worden ist</p> <p>Für alle transfusionsbezogenen Endpunkte werden fehlende Transfusionseinheiten um 2 Einheiten oder um das entsprechende Äquivalent von 2 Einheiten imputiert. Teilweise fehlende Transfusionsdaten werden wie folgt imputiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> als den ersten Tag des Monats, wenn die Angaben zu Monat und Jahr verfügbar sind oder als 1. Januar wenn nur das Jahr verfügbar ist. <p>Für die primäre Analyse des Anteils an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit (RR-TI) nach 24 Wochen wurden Patienten mit letztem Teilnahmedatum in der RCT-Phase</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>vor Tag 162 als nicht TI betrachtet. Dieser Endpunkt wurde nicht in der ET-Phase erhoben.</p> <p>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten ohne RBC-Transfusion für 24 Wochen (während der RCT-Phase) • Anteil an Patienten ohne RBC-Transfusion und ohne Hb-Wert <8 g/dl für 24 Wochen (während der RCT-Phase) • Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24 <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24 für Patienten der mITT, die zu Baseline TD waren • Zeit bis zur RBC-Transfusionsunabhängigkeit (TtTI, Berechnung mittels Kaplan-Meier-Methode) <ul style="list-style-type: none"> ○ Berechnung des TtTI (methodisch repräsentativ für alle Time to event-Analysen): ○ $TtTI = \frac{\text{Tag der ersten TI} - \text{Tag der Randomisierung} + 1}{7}$ ○ Patienten, die keine RBC-Transfusionsunabhängigkeit (Red Blood Cell Transfusion Independence, RBC-TI) während der RCT-Phase erreichten, werden zum letzten Teilnahmedatum der RCT-Phase zensiert • Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur RBC-Transfusionsunabhängigkeit <p>Folgende Analysen werden im Anhang 4-H (Sensitivitätsanalysen) dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit (RR-TI) (zu Woche 12 und zu Woche 24): Analyse basierend auf dem mPP-Analyseset • Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit (RR-TI) (zu Woche 12 und zu Woche 24): Nicht-stratifizierte exakte sowie CMH-Analyse mit dem mITT-Analyseset ohne Adjustierung • Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit (RR-TI) (zu Woche 24) LOCF: Der TI-Status der Patienten, deren letzte Teilnahme an der RCT-Phase vor Tag 162 war und aufgrund von anderen Gründen als eines symptomatischen Wachstums der Milz, Progression der Krankheit oder des Todes vorzeitig abgebrochen haben, wurde imputiert. Patienten, deren letzte Teilnahme an der RCT-Phase vor Tag 162 war und vorzeitig abgebrochen haben aufgrund eines symptomatischen Wachstums der Milz, Progression der Krankheit oder des Todes wurden nicht imputiert und als nicht TI nach 24 Wochen betrachtet. • Dauer der RBC-Transfusionsunabhängigkeit: Es gehen nur die Patienten in die Analyse ein, die ein Ansprechen erreicht haben (RBC-Transfusionsunabhängigkeit) <p><u>Transfusionsabhängigkeit</u></p> <p>Als Transfusionsabhängigkeitsrate wird der Anteil an Patienten definiert, der nach 24 Wochen transfusionsabhängig (Transfusion Dependent, TD) ist. Dabei wird TD definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mindestens 4 Einheiten an RBC-Transfusionen in den vorangegangenen 8 Wochen oder • Hämoglobinlevel <8 g/dl in den vorangegangenen 8 Wochen • Fälle, die mit klinisch manifesten Blutungen einhergehen werden ausgeschlossen <p>Die 8-wöchige Periode der TD zu Woche 24 beschreibt eine konsekutive 56-tägige Periode.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>wobei der letzte Tag frühestens Tag 176 darstellt oder das letzte Teilnahmedatum in der RCT-Phase falls dieses nach oder an Tag 162 war.</p> <p>Patienten, die eins der folgenden Kriterien erfüllten, wurden als TD betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <2 zentrale Laboruntersuchungen des Hämoglobins verfügbar in der 8-wöchigen (56-tägigen) Periode • Dauer zwischen der ersten und letzten verfügbaren zentralen Laboruntersuchung innerhalb der 8-wöchigen Periode <28 Tage • Jede zentrale oder lokale Laboruntersuchung des Hämoglobins war <8 g/dl in der 8-wöchigen Periode • Imputierter Hämoglobinwert Hgb24_{D-56} zu Beginn des 8-wöchigen Intervalls <8 g/dl, der wie folgt berechnet wurde: $Hgb24_{D-56} = Hgb24_{-1} + \frac{Hgb24_1 - Hgb24_{-1}}{Day\ Hgb24_1 - Day\ Hgb24_{-1}} \times (Day\ Hgb24_{D-56} - Day\ Hgb24_{-1})$ <p>Hgb24₁= erste verfügbare Hämoglobinuntersuchung innerhalb der 8-wöchigen Periode Day Hgb24₁= Studientag, an dem Hgb24₁ untersucht worden ist Hgb24₋₁= letzte verfügbare Hämoglobinuntersuchung vor Day Hgb24₁ Day Hgb24₋₁= Studientag, an dem Hgb24₋₁ untersucht worden ist</p> <p>Patienten, die als TD zu Woche 24 galten, wurden als nicht TI zu Woche 24 betrachtet. In der primären Analyse des Anteils an Patienten mit RBC-Transfusionsabhängigkeit (RR-TD) zu Woche 24 wurden Patienten als TD betrachtet, deren letzte Teilnahme in der RCT-Phase vor Tag 162 war. Dieser Endpunkt wurde nicht in der ET-Phase erhoben.</p> <p>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsabhängigkeit (RR-TD) zu Woche 24 <p>Folgende Analysen werden im Anhang 4-H (Sensitivitätsanalysen) dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsabhängigkeit (RR-TD) (zu Woche 12 und zu Woche 24): Analyse basierend auf dem mPP-Analyseset • Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsabhängigkeit (RR-TD) (zu Woche 12 und zu Woche 24): Nicht-stratifizierte exakte sowie CMH-Analyse mit dem mITT-Analyseset ohne Adjustierung. • Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsabhängigkeit (RR-TD) (zu Woche 24) LOCF: Der TD-Status der Patienten, deren letzte Teilnahme in der Behandlungsphase vor Tag 162 war und aufgrund von anderen Gründen als eines symptomatischen Wachstums der Milz, Progression der Krankheit oder des Todes vorzeitig abgebrochen haben, wurde imputiert. Patienten, deren letzte Teilnahme in der Behandlungsphase vor Tag 162 war und vorzeitig abgebrochen haben aufgrund eines symptomatischen Wachstums der Milz, Progression der Krankheit oder des Todes wurden nicht imputiert und als nicht TD zu Woche 24 betrachtet. <p><u>Sonstige transfusionsbezogene Analysen</u></p> <p>Die Patienten dokumentierten alle Transfusionsvorgänge während der Screening-Phase und der Studie in einem elektronischen Tagebuch (electronic Case Report Form, eCRF). Im eCRF werden anweisungsgemäß folgende Angaben von der Transfusionsklinik bereitgestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datum • Typ (z. B.: Vollblut, Thrombozyten, Erythrozyten-Konzentrat [packed red blood

Studie	Operationalisierung							
	<p>cells])</p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Transfusionseinheiten Hämoglobin- oder Thrombozytenwert zum Zeitpunkt der Transfusion <p>Transfundierte RBC-Einheiten, die mit klinisch manifesten Blutungen verbunden waren, wurden von den Analysen ausgenommen. Dieser Endpunkt wurde nicht in der ET-Phase erhoben.</p> <p>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zeit bis zur ersten RBC-Transfusion während der RCT-Phase Zeit bis zur dritten und fünften RBC-Transfusion während der RCT-Phase (ergänzend dargestellt) Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten, dritten und fünften RBC-Transfusion <p>Folgende Analysen werden im Anhang 4-H (Sensitivitätsanalysen) dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rate der RBC-Transfusionen während der Behandlungsphase bis einschließlich Woche 24: Analyse basierend auf dem mPP-Analyseset Dauer des RBC-transfusionsfreien Ansprechens: Es gehen nur die Patienten in die Analyse ein, die ein Ansprechen erreicht haben (RBC-Transfusionsfreiheit) Dauer des transfusionsfreien Ansprechens (jegliche Art der Transfusion): Es gehen nur die Patienten in die Analyse ein, die ein Ansprechen erreicht haben (Transfusionsfreiheit für jegliche Art der Transfusion) <p>Folgende Analysen der transfusionsbezogenen Endpunkte werden supportiv im Anhang 4-I dargestellt:</p> <table border="1" data-bbox="416 1258 1390 2004"> <thead> <tr> <th data-bbox="416 1258 743 1305">TI</th> <th data-bbox="743 1258 1066 1305">TD</th> <th data-bbox="1066 1258 1390 1305">TF^a und sonstige</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="416 1305 743 2004"> <ul style="list-style-type: none"> Anteil an Patienten ohne Transfusion jeglicher Art während der RCT-Phase (für 24 Wochen) Anteil an Patienten mit RBC-TI zu Woche 12 und zu Woche 24 für Patienten der mITT, die zu Baseline TI waren sowie, die zu Baseline nicht-TI waren (RCT-Phase) Anteil an Patienten mit RBC-TI bis Woche 24 (RCT-Phase) für Patienten der mITT, für Patienten der mITT, die zu Baseline nicht-TI waren sowie, die zu Baseline TI waren (RCT-Phase) Zeit bis zur RBC-TI für Patienten der mITT, die zu Baseline nicht-TI waren, aber zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Baseline </td> <td data-bbox="743 1305 1066 2004"> <ul style="list-style-type: none"> Anteil an Patienten mit RBC-TD zu Woche 12 und zu Woche 24 für Patienten der mITT, die zu Baseline TI waren, die zu Baseline nicht-TI waren sowie, die zu Baseline TD waren (RCT-Phase) Anteil an Patienten mit RBC-TD bis Woche 24 (RCT-Phase) Anteil an Patienten mit neuer RBC-TD bis Woche 24 für Patienten der mITT, die zu Baseline nicht TD waren </td> <td data-bbox="1066 1305 1390 2004"> <ul style="list-style-type: none"> Anteil an Patienten mit RBC-TF-Ansprechen zu Woche 12 und zu Woche 24 sowie bis Woche 24 (RCT-Phase) Zeit bis zum RBC-TF-Ansprechen (RCT-Phase) mit Kaplan-Meier-Kurve Dauer des RBC-TF-Ansprechens (RCT-Phase) mit Kaplan-Meier-Kurve Anteil an Patienten mit TF-Ansprechen (jegliche Art der Transfusion) zu Woche 12 und zu Woche 24 sowie bis Woche 24 (RCT-Phase) Zeit bis zum TF-Ansprechen (jegliche Art der Transfusion) (RCT-Phase) mit Kaplan-Meier-Kurve Dauer des TF-Ansprechens </td> </tr> </tbody> </table>		TI	TD	TF ^a und sonstige	<ul style="list-style-type: none"> Anteil an Patienten ohne Transfusion jeglicher Art während der RCT-Phase (für 24 Wochen) Anteil an Patienten mit RBC-TI zu Woche 12 und zu Woche 24 für Patienten der mITT, die zu Baseline TI waren sowie, die zu Baseline nicht-TI waren (RCT-Phase) Anteil an Patienten mit RBC-TI bis Woche 24 (RCT-Phase) für Patienten der mITT, für Patienten der mITT, die zu Baseline nicht-TI waren sowie, die zu Baseline TI waren (RCT-Phase) Zeit bis zur RBC-TI für Patienten der mITT, die zu Baseline nicht-TI waren, aber zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Baseline 	<ul style="list-style-type: none"> Anteil an Patienten mit RBC-TD zu Woche 12 und zu Woche 24 für Patienten der mITT, die zu Baseline TI waren, die zu Baseline nicht-TI waren sowie, die zu Baseline TD waren (RCT-Phase) Anteil an Patienten mit RBC-TD bis Woche 24 (RCT-Phase) Anteil an Patienten mit neuer RBC-TD bis Woche 24 für Patienten der mITT, die zu Baseline nicht TD waren 	<ul style="list-style-type: none"> Anteil an Patienten mit RBC-TF-Ansprechen zu Woche 12 und zu Woche 24 sowie bis Woche 24 (RCT-Phase) Zeit bis zum RBC-TF-Ansprechen (RCT-Phase) mit Kaplan-Meier-Kurve Dauer des RBC-TF-Ansprechens (RCT-Phase) mit Kaplan-Meier-Kurve Anteil an Patienten mit TF-Ansprechen (jegliche Art der Transfusion) zu Woche 12 und zu Woche 24 sowie bis Woche 24 (RCT-Phase) Zeit bis zum TF-Ansprechen (jegliche Art der Transfusion) (RCT-Phase) mit Kaplan-Meier-Kurve Dauer des TF-Ansprechens
TI	TD	TF ^a und sonstige						
<ul style="list-style-type: none"> Anteil an Patienten ohne Transfusion jeglicher Art während der RCT-Phase (für 24 Wochen) Anteil an Patienten mit RBC-TI zu Woche 12 und zu Woche 24 für Patienten der mITT, die zu Baseline TI waren sowie, die zu Baseline nicht-TI waren (RCT-Phase) Anteil an Patienten mit RBC-TI bis Woche 24 (RCT-Phase) für Patienten der mITT, für Patienten der mITT, die zu Baseline nicht-TI waren sowie, die zu Baseline TI waren (RCT-Phase) Zeit bis zur RBC-TI für Patienten der mITT, die zu Baseline nicht-TI waren, aber zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Baseline 	<ul style="list-style-type: none"> Anteil an Patienten mit RBC-TD zu Woche 12 und zu Woche 24 für Patienten der mITT, die zu Baseline TI waren, die zu Baseline nicht-TI waren sowie, die zu Baseline TD waren (RCT-Phase) Anteil an Patienten mit RBC-TD bis Woche 24 (RCT-Phase) Anteil an Patienten mit neuer RBC-TD bis Woche 24 für Patienten der mITT, die zu Baseline nicht TD waren 	<ul style="list-style-type: none"> Anteil an Patienten mit RBC-TF-Ansprechen zu Woche 12 und zu Woche 24 sowie bis Woche 24 (RCT-Phase) Zeit bis zum RBC-TF-Ansprechen (RCT-Phase) mit Kaplan-Meier-Kurve Dauer des RBC-TF-Ansprechens (RCT-Phase) mit Kaplan-Meier-Kurve Anteil an Patienten mit TF-Ansprechen (jegliche Art der Transfusion) zu Woche 12 und zu Woche 24 sowie bis Woche 24 (RCT-Phase) Zeit bis zum TF-Ansprechen (jegliche Art der Transfusion) (RCT-Phase) mit Kaplan-Meier-Kurve Dauer des TF-Ansprechens 						

Studie	Operationalisierung	
	<p>(RCT-Phase) mit Kaplan-Meier-Kurve</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit neuer RBC-TI bis Woche 24 für Patienten der mITT, die zu Baseline TD waren (RCT-Phase) • Dauer der RBC-TI (RCT-Phase) mit Kaplan-Meier-Kurve • Dauer der RBC-TI für Patienten der mITT, die zu Baseline nicht-TI waren, aber zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Baseline (RCT-Phase) mit Kaplan-Meier-Kurve 	<p>(jegliche Art der Transfusion) (RCT-Phase) mit Kaplan-Meier-Kurve</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit RBC-TF-Ansprechen (ET-Phase und in der gesamten MMB-Behandlungsphase) • Rate der RBC-Transfusionen^b für Patienten der mITT, für Patienten der mITT, die zu Baseline TI waren sowie, die zu Baseline nicht-TI waren (RCT-Phase) • Zeit bis zur ersten Transfusionseinheit (jegliche Art der Transfusion) (RCT-Phase) mit Kaplan-Meier-Kurve
<p>a: Als Transfusionsfreiheitsrate wird der Anteil an Patienten definiert, die zu Woche 24 transfusionsfrei (Transfusion-free, TF) sind. Dabei wird TF definiert als keine RBC-Transfusionen in den vorangegangenen 12 Wochen.</p> <p>b: Die RBC-Transfusionsrate der Erythrozyten (Red blood cell, RBC) beschreibt die durchschnittlich transfundierten RBC-Einheiten, die nicht mit klinisch manifesten Blutungen verbunden waren, pro Patient und Monat in der 24-wöchigen RCT und wurde wie folgt berechnet:</p> $\text{Transfusionsrate} = \frac{\text{totale Anzahl der transfundierten RBC-Einheiten in der RCT}}{\text{Dauer der RCT}}$ <p>Dabei wird die Dauer der RCT-Phase (in Monaten) berechnet mit:</p> $\frac{\text{frühestens Tag 176 oder letzter Tag der Teilnahme an der RCT – Phase} - \text{Tag der Randomisierung} + 1}{30.4375}$		
Dieser Endpunkt wird anhand der mITT-Population ausgewertet.		
SIMPLIFY-2	<p>Siehe SIMPLIFY-1</p> <p>Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-I dargestellt (zusätzlich zu den bei SIMPLIFY-1 genannten Analysen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit bis Woche 24 für Patienten der mITT, die zu Baseline TD waren (RCT-Phase) • Rate der RBC-Transfusionen für Patienten der mITT, die zu Baseline TD waren (RCT-Phase) 	
MOMENTUM	<p><u>Transfusionsunabhängigkeit</u></p> <p>Als Transfusionsunabhängigkeitsrate wird der Anteil an Patienten definiert, die in den letzten 12 Wochen vor Woche 24 in der RCT-Phase transfusionsunabhängig (Transfusion Independence, TI) sind. Dabei wird TI definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine RBC- oder Vollbluttransfusionen und keine Zentral- oder Lokallabor Hb-Level <8 g/dl (abgesehen von Fällen klinisch manifester Blutungen) in den 12 Wochen vor Woche 24 • ≥2 Hb-Untersuchungen, deren Zeitraum der frühesten und letzten Hb-Untersuchung ≥42 Tage im 12-wöchigen Zeitraum beträgt 	

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Visite zu Woche 24 nicht vor Tag 161 und nicht später als Tag 176 • Der 12-Wochen-Zeitraum für den TI-Status zu Woche 24 beinhaltet die aufeinanderfolgenden 84 Tage vor der Visite zu Woche 24. <p>Patienten, die eine andere aktive MF-Therapie während der RCT-Phase erhalten haben und Patienten ohne TI nach 24 Wochen (inklusive fehlender TI-Daten) wurden als „Nicht TI“ (Non-Responder) nach 24 Wochen bezeichnet.</p> <p><u>Transfusionsunabhängigkeit zu Baseline</u></p> <p>TI zu Baseline wird definiert als: Keine erhaltenen RBC- oder Vollbluttransfusionen in den 12 Wochen vor der ersten Dosisgabe (abgesehen von Fällen klinisch manifester Blutungen) wobei alle Hb-Werte ≥ 8 g/dl sein mussten, die vor der ersten Dosisgabe (zentral und lokal) erhoben wurden.</p> <p><u>Transfusionsabhängigkeit zu Baseline</u></p> <p>Die Transfusionsabhängigkeit (TD) zu Baseline wird definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bedarf von ≥ 4 Einheiten von RBC- oder Vollbluttransfusionen in den 8 Wochen vor der ersten Dosis <ul style="list-style-type: none"> ○ Jeweils assoziiert mit einem Hb-Wert von $\leq 9,5$ g/dl (wie auf dem Transfusionsprotokoll dokumentiert) • Verabreichte RBC- oder Vollbluttransfusionen aufgrund von Fällen klinisch manifester Blutungen werden ausgeschlossen <p>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten ohne transfundierte RBC-Einheiten während der 24-wöchigen RCT-Phase (Auswertung für Patienten der ITT) • Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit (RR-TI) zu Woche 24 (Auswertung für Patienten der ITT und für Patienten der ITT, die zu Baseline TD waren) <p>Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-I dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten ohne transfundierte RBC-Einheiten während der 24-wöchigen RCT-Phase (Auswertung für Patienten der ITT, die zu Baseline TD waren) <p><u>Sonstige transfusionsbezogene Analysen</u></p> <p>Die Anzahl der RBC- oder Vollbluttransfusionen pro Patient und Monat sowie der TD-Status wird aus den Transfusionsunterlagen ermittelt.</p> <p><u>Transfusionsunterlagen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hb-Konzentration vor der Transfusion • Dokumentation von Transfusionen, die aufgrund von nicht mit MF zusammenhängenden Faktoren durchgeführt wurden (z. B. klinisch manifeste Blutungen, Infektionen, Unfälle, Verletzungen) • Die Anamnese der während des 12-wöchigen Zeitraums vor Randomisierung verabreichten Transfusionen wurde den Patientenakten entnommen. • Die Transfusionsdaten wurden vom Screening bis zum Ende von Woche 96 in der ET-Phase, bei Abbruch der Behandlung und beim Safety-Follow-up erfasst. <p>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten RBC-Transfusion während der RCT-Phase

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur dritten und fünften RBC-Transfusion während der RCT-Phase (ergänzend dargestellt) • Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten, dritten und fünften RBC-Transfusion <p>Dieser Endpunkt wird anhand der ITT-Population ausgewertet.</p>
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Bluttransfusion in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SIMPLIFY-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SIMPLIFY-2	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
MOMENTUM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien SIMPLIFY-1 und MOMENTUM handelt es sich um doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele, multizentrische klinische Studien. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Für die Analyse der transfusionsbezogenen Endpunkte ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

Bei der Studie SIMPLIFY-2 handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktivkontrollierte, multizentrische klinische Studie. Prüfer und Studienpersonal waren über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Die transfusionsbezogenen Endpunkte werden auf der Basis von laborparametrischen Untersuchungen definiert und sind somit unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren; für die transfusionsbezogenen Endpunkte ist trotz des offenen Studiendesigns daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

4.3.1.3.1.2.3.1 Transfusionsunabhängigkeit – RCT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

JAKi-naive Patienten**SIMPLIFY-1**

Ergebnisse RCT-Phase (24 Wochen)

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Anteil an Patienten ohne RBC-Transfusion für 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mITT-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert			
	MMB	RUX	Inverses RR ^b (adjustiert)	Inverses RR ^c (unadjustiert)	Inverses OR ^c (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	86	94				
Anteil an Patienten ohne RBC-Transfusion für 24 Wochen						
Responder, n (%)	33 (38.4%)	19 (20.2%)	0.47 (0.30, 0.75) 0.001	0.53 (0.33, 0.85) 0.009	0.41 (0.21, 0.79) 0.008	0.18 (0.05, 0.31)
Anteil an Patienten ohne RBC-Transfusion und ohne Hb-Wert <8 g/dl für 24 Wochen						
Responder, n (%)	29 (33.7%)	16 (17.0%)	0.44 (0.26, 0.73) 0.002	0.50 (0.30, 0.86) 0.012	0.40 (0.20, 0.81) 0.011	0.17 (0.04, 0.29)
Hinweis: Patienten mit fehlendem Wert werden als Non-Responder imputiert.						
a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.						
b: Adjustiertes inverses relatives Risiko (inkl. 95% KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein) und Baseline-Thrombozytenzahl (<100, 100-200, >200×10 ⁹ /l). Ein inverses relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu RUX.						
c: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt.						
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						
Quelle: [9] Tabelle 2.2301, 2.3101						

Die Studie SIMPLIFY-1 zeigt sowohl für den Endpunkt Anteil an Patienten ohne RBC-Transfusion für 24 Wochen als auch für den Endpunkt Anteil an Patienten ohne RBC-Transfusion und ohne Hb-Wert <8 g/dl für 24 Wochen einen signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Momelotinib.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mITT-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert			
	MMB	RUX	Inverses RR ^b (adjustiert)	Inverses RR ^c (unadjustiert)	Inverses OR ^c (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	86	94				
Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24						
Responder, n (%)	40 (46.5%)	25 (26.6%)	0.53 (0.35, 0.78) 0.001	0.57 (0.38, 0.86) 0.007	0.42 (0.22, 0.78) 0.006	0.20 (0.06, 0.34)
Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24 für Patienten der mITT, die zu Baseline TD waren (Sensitivitätsanalyse)						
N	49	43				
Responder, n (%)	16 (32.7%)	8 (18.6%)	0.56 (0.27, 1.18) 0.13	0.57 (0.27, 1.20) 0.14	0.47 (0.18, 1.25) 0.13	0.14 (-0.03, 0.32)
Hinweis: Patienten mit fehlendem Wert werden als Non-Responder imputiert.						
a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.						
b: Adjustiertes inverses relatives Risiko (inkl. 95% KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein) und Baseline-Thrombozytenzahl (<100, 100-200, >200×10 ⁹ /l). Ein inverses relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu RUX.						
c: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt.						
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						
Quelle: [9] Tabelle 2.2701, 1.01						

Die Studie SIMPLIFY-1 zeigt für den Endpunkt Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24 einen signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Momelotinib.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Zeit bis zur RBC-Transfusionsunabhängigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mITT-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Inverses Hazard Ratio ^b (95% KI) p-Wert ^c
	MMB	RUX	
N	86	94	
Zeit bis zur RBC-Transfusionsunabhängigkeit (in Wochen) mittels Kaplan-Meier-Methode			
Anzahl an Patienten mit Ereignis			
RBC- Transfusionsunabhängigkeit, n (%)	47 (54.7%)	31 (33.0%)	0.31 (0.19, 0.50) <0.001
Zensiert, n (%)	39 (45.3%)	63 (67.0%)	
Min/Max (Wochen)	1.29/24.57	11.14/27.00	
25. Perzentil (95% KI) (Wochen)	12.14 (NE, NE)	19.57 (12.14, 24.29)	
Median (95% KI) (Wochen)	14.29 (12.14, 23.57)	NE (NE, NE)	
75. Perzentil (95% KI) (Wochen)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	
<p>a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.</p> <p>b: Adjustiertes inverses Hazard Ratio (inkl. 95% KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein) und Baseline Thrombozytenzahl (<100, 100-200, >200×10⁹/l). Ein inverses Hazard Ratio <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu RUX.</p> <p>c: Zweiseitiger p-Wert berechnet mit einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren TD zu Baseline (ja, nein) und Baseline-Thrombozytenzahl (<100,100-200,>200×10⁹/l).</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: [9] Tabelle 2.3501</p>			

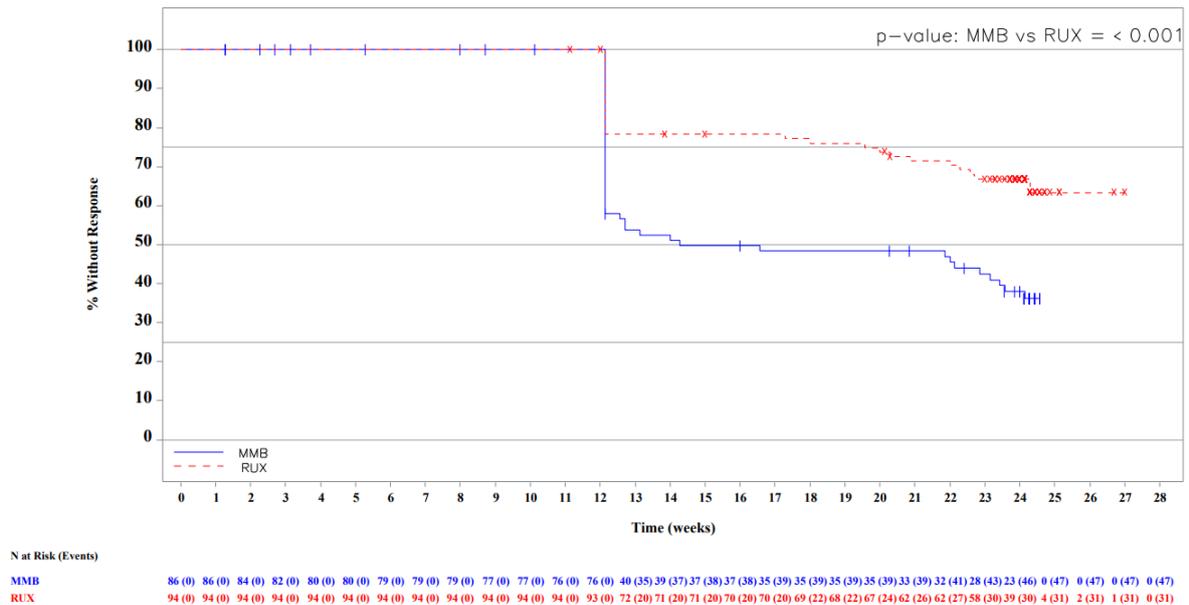


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur RBC-Transfusionsunabhängigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)
Quelle: [9] Abbildung 2.2201

Die Studie SIMPLIFY-1 zeigt für den Endpunkt Zeit bis zur RBC-Transfusionsunabhängigkeit einen signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Momelotinib.

Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten**SIMPLIFY-2***Ergebnisse RCT-Phase (24 Wochen)*

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Anteil an Patienten ohne RBC-Transfusion für 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-2</i> <i>mITT-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert			
	MMB	BAT	Inverses RR ^b (adjustiert)	Inverses RR ^c (unadjustiert)	Inverses OR ^c (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	66	39				
Anteil an Patienten ohne RBC-Transfusion für 24 Wochen						
Responder, n (%)	12 (18.2%)	4 (10.3%)	0.47 (0.19, 1.21) 0.12	0.56 (0.20, 1.63) 0.29	0.51 (0.15, 1.72) 0.28	0.08 (-0.05, 0.21)
Anteil an Patienten ohne RBC-Transfusion und ohne Hb-Wert <8 g/dl für 24 Wochen						
Responder, n (%)	12 (18.2%)	3 (7.7%)	0.36 (0.12, 1.07) 0.065	0.42 (0.13, 1.41) 0.16	0.38 (0.10, 1.42) 0.15	0.10 (-0.02, 0.23)
Hinweis: Patienten mit fehlendem Wert werden als Non-Responder imputiert.						
a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.						
b: Adjustiertes inverses relatives Risiko (inkl. 95% KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein) TSS zu Baseline (<18, ≥18). Ein inverses relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu BAT.						
c: p-Werte wurden mit einem Z-Test ermittelt.						
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						
Quelle: [9] Tabelle 2.5701, 2.5801						

Die Studie SIMPLIFY-2 zeigt für die Endpunkte Anteil an Patienten ohne RBC-Transfusion für 24 Wochen und Anteil an Patienten ohne RBC-Transfusion und ohne Hb-Wert <8 g/dl für 24 Wochen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-2</i> <i>mITT-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert			
	MMB	BAT	Inverses RR ^b (adjustiert)	Inverses RR ^c (unadjustiert)	Inverses OR ^c (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	66	39				
Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24						
Responder, n (%)	22 (33.3%)	5 (12.8%)	0.38 (0.17, 0.86) 0.021	0.38 (0.16, 0.93) 0.035	0.29 (0.10, 0.86) 0.025	0.21 (0.05, 0.36)
Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24 für Patienten der mITT, die zu Baseline TD waren (Sensitivitätsanalyse)						
N	52	25				
Responder, n (%)	17 (32.7%)	1 (4.0%)	0.13 (0.02, 0.91) 0.040	0.12 (0.02, 0.87) 0.036	0.09 (0.01, 0.69) 0.021	0.29 (0.14, 0.44)
Hinweis: Wenn das modifizierte Poisson-Regressionsmodell nicht konvergiert, werden diese Werte als NE dargestellt. Patienten mit fehlendem Wert werden als Non-Responder imputiert.						
a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.						
b: Adjustiertes inverses relatives Risiko (inkl. 95% KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein), TSS zu Baseline (<18, ≥18). Ein inverses relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu BAT.						
c: p-Werte wurden mit einem Z-Test ermittelt.						
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						
Quelle: [9] Tabelle 2.3001, 2.3403						

Die Studie SIMPLIFY-2 zeigt für den Endpunkt Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24 sowohl für die mITT als auch für die Patienten der mITT, die zu Baseline TD waren, einen signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Momelotinib.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Zeit bis zur RBC-Transfusionsunabhängigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-2</i> <i>mITT-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Inverses Hazard Ratio ^b (95% KI) p-Wert ^c
	MMB	BAT	
N	66	39	
Zeit bis zur RBC-Transfusionsunabhängigkeit (in Wochen) mittels Kaplan-Meier-Methode			
Anzahl an Patienten mit Ereignis			
RBC- Transfusionsunabhängigkeit, n (%)	25 (37.9%)	7 (17.9%)	0.32 (0.13, 0.79) 0.012
Zensiert n (%)	41 (62.1%)	32 (82.1%)	
Min/Max (Wochen)	4.00/26.43	1.86/25.29	
25. Perzentil (95% KI) (Wochen)	12.43 (12.14, 19.29)	NE (12.14, NE)	
Median (95% KI) (Wochen)	NE (19.29, NE)	NE (NE, NE)	
75. Perzentil (95% KI) (Wochen)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	
<p>a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.</p> <p>b: Adjustiertes inverses Hazard Ratio (inkl. 95% KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein) und TSS zu Baseline (<18, ≥18). Ein inverses Hazard Ratio <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu BAT.</p> <p>c: Zweiseitiger p-Wert berechnet mit einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren TD zu Baseline (ja, nein) und TSS zu Baseline (<18, ≥18).</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: [9] Tabelle 2.3801</p>			

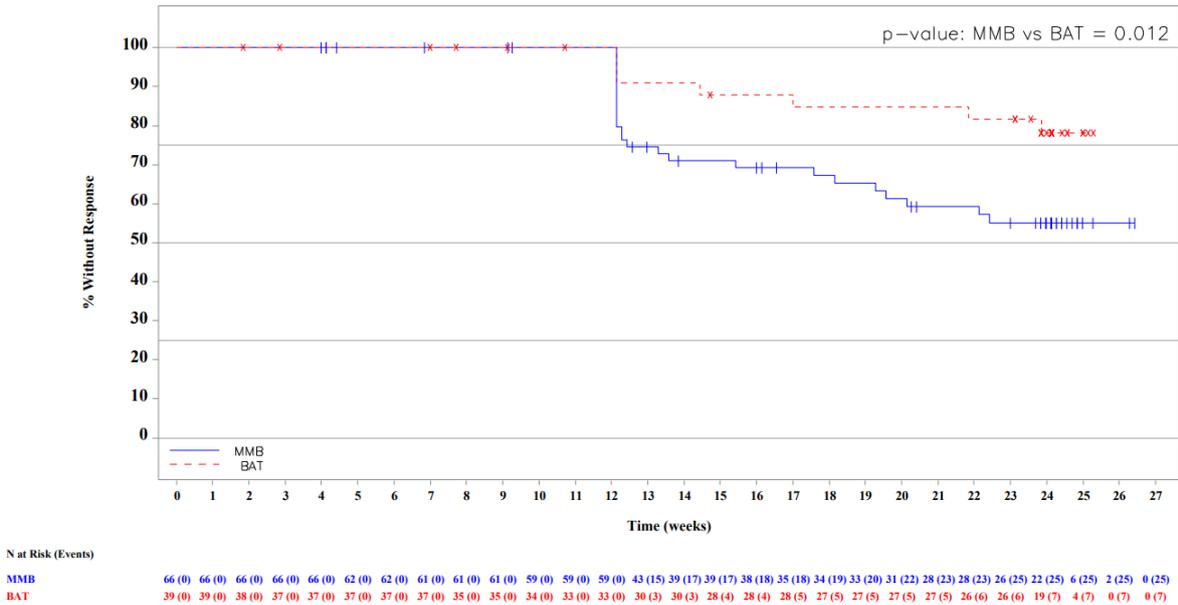


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur RBC-Transfusionsunabhängigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)
Quelle: [9] Abbildung 2.2101

Die Studie SIMPLIFY-2 zeigt für den Endpunkt Zeit bis zur RBC-Transfusionsunabhängigkeit einen signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Momelotinib.

MOMENTUM*Ergebnisse RCT-Phase (24 Wochen)*

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Anteil an Patienten ohne transfundierte RBC-Einheiten während der 24-wöchigen RCT-Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MOMENTUM (RCT-Phase, ITT)

MOMENTUM ITT-Population	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert			
	MMB	DAN				
N	130	65	Inverses RR^a (adjustiert)	Inverses RR^b (unadjustiert)	OR^b (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
Anteil an Patienten ohne transfundierte RBC-Einheiten während der 24-wöchigen RCT-Phase						
Responder, n (%)	46 (35.4%)	11 (16.9%)	NE	0.48 (0.27, 0.86) 0.014	0.37 (0.18, 0.78) 0.009	0.18 (0.06, 0.31)
<p>Hinweis: Wenn das modifizierte Poisson-Regressionsmodell nicht konvergiert, werden diese Werte als NE dargestellt. Patienten mit fehlendem Wert werden als Non-Responder imputiert.</p> <p>a: Adjustiertes inverses relatives Risiko und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, Baseline-MFSAF-TSS (<22, ≥22), tastbarer Milzlänge unterhalb des linken Rippenbogens zu Baseline (<12cm, ≥12cm) und Erythrozyteneinheiten zu Baseline, die in den 8 Wochen vor Randomisierung transfundiert wurden (0, 1-4, 5+). Ein inverses relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu DAN.</p> <p>b: Die p-Werte wurden mit einem Z-Test ermittelt.</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: [9] Tabelle 2.0201</p>						

Die Studie MOMENTUM zeigt für den Endpunkt Anteil an Patienten ohne transfundierte RBC-Einheiten zu Woche 24 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Momelotinib.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MOMENTUM (RCT-Phase, ITT)

<i>MOMENTUM</i> <i>ITT-Population</i>	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert			
	MMB	DAN	Inverses RR ^a (adjustiert)	Inverses RR ^b (unadjustiert)	OR ^b (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	130	65				
Anteil an Patienten mit Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24						
Responder, n (%)	39 (30.0%)	13 (20.0%)	0.67 (0.40, 1.11) 0.12	0.67 (0.38, 1.16) 0.15	0.58 (0.29, 1.19) 0.14	0.10 (-0.03, 0.23)
Anteil an Patienten mit Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24 für Patienten der ITT, die zu Baseline TD waren (Sensitivitätsanalyse)						
N	63	34	NE	0.62 (0.18, 2.13)	0.58 (0.15, 2.31)	0.05 (-0.07, 0.18)
Responder, n (%)	9 (14.3%)	3 (8.8%)		0.45	0.44	
Hinweis: Patienten mit fehlendem Wert werden als Non-Responder imputiert.						
a: Adjustiertes inverses relatives Risiko und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, Baseline-MFSAF-TSS (<22, ≥22), tastbarer Milzlänge unterhalb des linken Rippenbogens zu Baseline (<12cm, ≥12cm) und Erythrozyteneinheiten zu Baseline, die in den 8 Wochen vor Randomisierung transfundiert wurden (0, 1-4, 5+). Ein inverses relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu DAN.						
b: Die p-Werte wurden mit einem Z-Test ermittelt.						
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						
Quelle: [9] Tabelle 2.0101, 2.0102						

Die Studie MOMENTUM zeigt für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

4.3.1.3.1.2.3.2 Transfusionsabhängigkeit – RCT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsabhängigkeit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

JAKi-naive Patienten**SIMPLIFY-1**

Ergebnisse RCT-Phase (24 Wochen)

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsabhängigkeit zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mITT-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert			
	MMB	RUX	RR ^b (adjustiert)	RR ^c (unadjustiert)	OR ^c (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	86	94				
Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsabhängigkeit zu Woche 24						
Responder, n (%)	41 (47.7%)	58 (61.7%)	0.74 (0.57, 0.96) 0.024	0.77 (0.59, 1.01) 0.064	0.57 (0.31, 1.02) 0.060	-0.14 (-0.28, 0.00)
Hinweis: Patienten mit fehlendem Wert werden als Non-Responder imputiert.						
a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.						
b: Adjustiertes relatives Risiko (inkl. 95% KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein) und Baseline-Thrombozytenzahl (<100, 100-200, >200×10 ⁹ /l). Ein relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu RUX.						
c: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt.						
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						
Quelle: [9] Tabelle 2.3801						

Die Studie SIMPLIFY-1 zeigt für den Endpunkt Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsabhängigkeit zu Woche 24 einen signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Momelotinib.

Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten**SIMPLIFY-2***Ergebnisse RCT-Phase (24 Wochen)*

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsabhängigkeit zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-2</i> <i>mITT-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert			
	MMB	BAT	RR ^b (adjustiert)	RR ^c (unadjustiert)	OR ^c (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	66	39				
Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsabhängigkeit zu Woche 24						
Responder, n (%)	39 (59.1%)	28 (71.8%)	0.85 (0.64, 1.12) 0.24	0.82 (0.62, 1.09) 0.17	0.57 (0.24, 1.33) 0.19	-0.13 (-0.31, 0.06)
Hinweis: Patienten mit fehlendem Wert werden als Non-Responder imputiert.						
a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.						
b: Adjustiertes relatives Risiko (inkl. 95% KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein), TSS zu Baseline (<18, ≥18). Ein relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu BAT.						
c: p-Werte wurden mit einem Z-Test ermittelt.						
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						
Quelle: [9] Tabelle 2.3901						

Die Studie SIMPLIFY-2 zeigt für den Endpunkt Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsabhängigkeit zu Woche 24 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

4.3.1.3.1.2.3.3 Sonstige transfusionsbezogene Analysen – RCT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *Sonstige transfusionsbezogene Analysen* für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

JAKi-naive Patienten**SIMPLIFY-1**

Ergebnisse RCT-Phase (24 Wochen)

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten, dritten und fünften RBC-Transfusion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)

SIMPLIFY-1 <i>mITT</i> -Population ^a	Behandlungsarm		Hazard Ratio^b (95% KI) p-Wert^c
	MMB	RUX	
N	86	94	
Zeit bis zur ersten RBC-Transfusion (in Wochen) mittels Kaplan-Meier-Methode			
Anzahl an Patienten mit Ereignis			
Erste RBC-Transfusionseinheit, n (%)	48 (55.8%)	74 (78.7%)	0.56 (0.39, 0.81) 0.003
Zensiert, n (%)	38 (44.2%)	20 (21.3%)	
Min/Max (Wochen)	0.29/24.71	0.29/25.14	
25. Perzentil (95% KI) (Wochen)	2.00 (0.71, 4.29)	2.57 (1.29, 3.57)	
Median (95% KI) (Wochen)	10.14 (5.14, NE)	4.71 (4.14, 6.29)	
75. Perzentil (95% KI) (Wochen)	NE (NE, NE)	14.29 (7.71, NE)	
Ergänzend dargestellt			
Zeit bis zur dritten RBC-Transfusion (in Wochen) mittels Kaplan-Meier-Methode			
Anzahl an Patienten mit Ereignis			
Dritte RBC-Transfusionseinheit, n (%)	34 (39.5%)	70 (74.5%)	0.36 (0.24, 0.55) <0.001
Zensiert, n (%)	52 (60.5%)	24 (25.5%)	
Min/Max (Wochen)	0.43/25.14	1.43/25.14	
25. Perzentil (95% KI) (Wochen)	9.14 (4.29, 12.29)	5.00 (4.00, 6.14)	
Median (95% KI) (Wochen)	NE (14.71, NE)	8.21 (6.57, 10.14)	
75. Perzentil (95% KI) (Wochen)	NE (NE, NE)	25.00 (12.57, NE)	

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mITT-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Hazard Ratio ^b (95% KI) p-Wert ^c
	MMB	RUX	
N	86	94	
Zeit bis zur fünften RBC-Transfusion (in Wochen) mittels Kaplan-Meier-Methode			
Anzahl an Patienten mit Ereignis			0.41 (0.25, 0.65) <0.001
Fünfte RBC-Transfusionseinheit, n (%)	27 (31.4%)	55 (58.5%)	
Zensiert, n (%)	59 (68.6%)	39 (41.5%)	
Min/Max (Wochen)	1.29/25.14	2.57/25.14	
25. Perzentil (95% KI) (Wochen)	12.29 (6.57, 22.57)	6.43 (4.86, 9.86)	
Median (95% KI) (Wochen)	NE (NE, NE)	14.14 (10.29, NE)	
75. Perzentil (95% KI) (Wochen)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	
<p>a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.</p> <p>b: Adjustiertes Hazard Ratio (inkl. 95% KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein) und Baseline Thrombozytenzahl (<100, 100-200, >200×10⁹/l). Ein Hazard Ratio <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu RUX.</p> <p>c: Zweiseitiger p-Wert berechnet mit einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren TD zu Baseline (ja, nein) und Baseline-Thrombozytenzahl (<100,100-200,>200×10⁹/l).</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: [9] Tabelle 2.1801, 2.1901, 2.1902</p>			

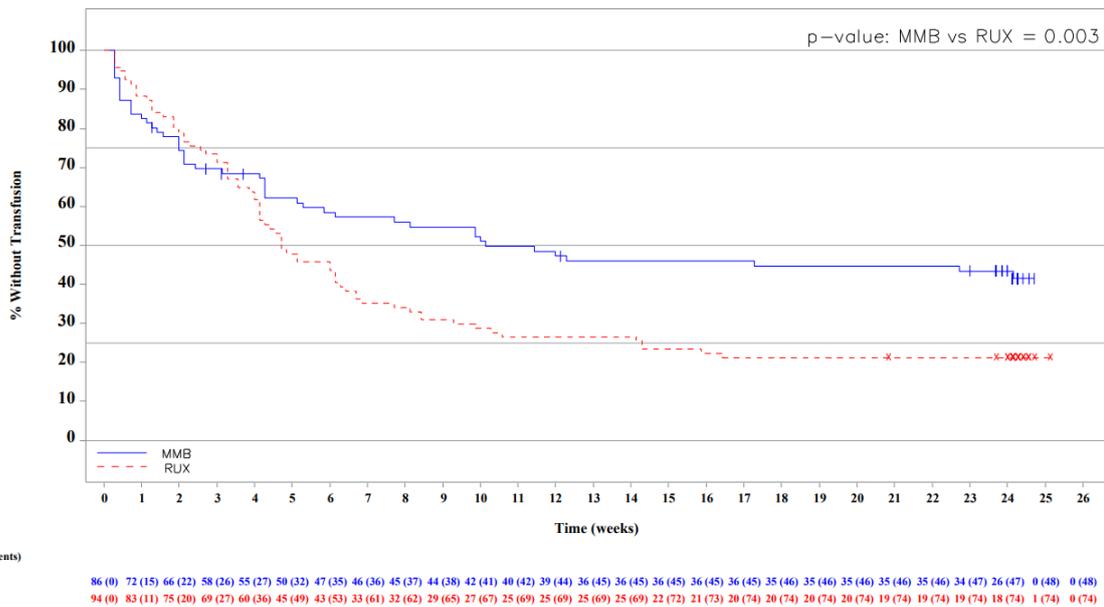


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten RBC-Transfusion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)
Quelle: [9] Abbildung 2.1401

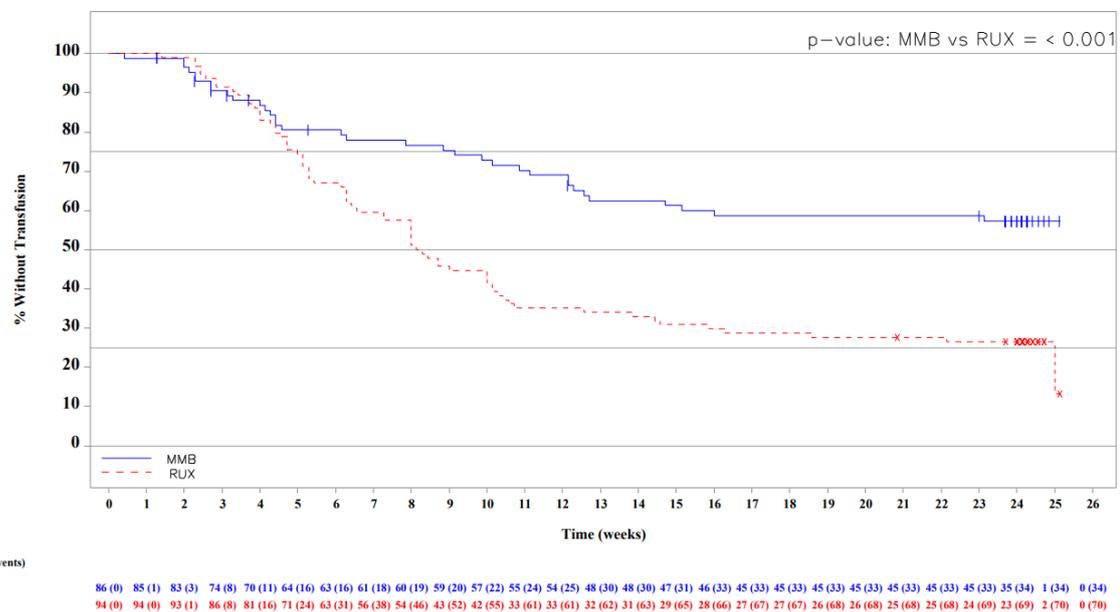


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dritten RBC-Transfusion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)
Quelle: [9] Abbildung 2.1501

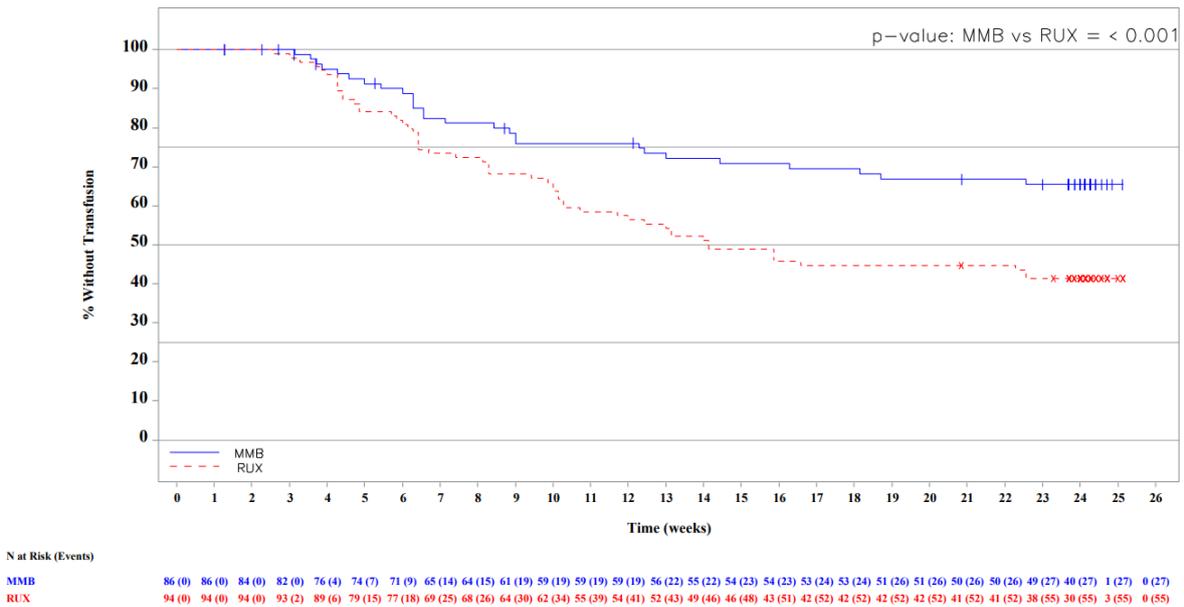


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur fünften RBC-Transfusion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)

Quelle: [9] Abbildung 2.1502

Die Studie SIMPLIFY-1 zeigt für die Endpunkte Zeit bis zur ersten, dritten und fünften RBC-Transfusion jeweils einen signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Momelotinib.

Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten**SIMPLIFY-2***Ergebnisse RCT-Phase (24 Wochen)*

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten, dritten und fünften RBC-Transfusion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)

SIMPLIFY-2 mITT-Population^a	Behandlungsarm		Hazard Ratio^b (95% KI) p-Wert^c
	MMB	BAT	
N	66	39	
Zeit bis zur ersten RBC-Transfusion (in Wochen) mittels Kaplan-Meier-Methode			
Anzahl an Patienten mit Ereignis			
Erste RBC-Transfusionseinheit, n (%)	53 (80.3%)	33 (84.6%)	0.75 (0.47, 1.19) 0.27
Zensiert, n (%)	13 (19.7%)	6 (15.4%)	
Min/Max (Wochen)	0.29/25.14	0.29/24.86	
25. Perzentil (95% KI) (Wochen)	0.71 (0.43, 1.14)	0.86 (0.43, 1.71)	
Median (95% KI) (Wochen)	2.00 (1.29, 3.43)	2.14 (1.43, 4.29)	
75. Perzentil (95% KI) (Wochen)	7.14 (4.14, NE)	6.14 (2.71, NE)	
Ergänzend dargestellt			
Zeit bis zur dritten RBC-Transfusion (in Wochen) mittels Kaplan-Meier-Methode			
Anzahl an Patienten mit Ereignis			
Dritte RBC-Transfusionseinheit, n (%)	43 (65.2%)	31 (79.5%)	0.57 (0.35, 0.93) 0.066
Zensiert, n (%)	23 (34.8%)	8 (20.5%)	
Min/Max (Wochen)	0.43/25.14	1.29/24.86	
25. Perzentil (95% KI) (Wochen)	3.57 (2.71, 5.14)	3.57 (2.14, 4.14)	
Median (95% KI) (Wochen)	8.00 (5.29, 11.14)	6.00 (4.14, 10.14)	
75. Perzentil (95% KI) (Wochen)	NE (13.29, NE)	14.71 (9.00, NE)	

<i>SIMPLIFY-2</i> <i>mITT-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Hazard Ratio ^b (95% KI) p-Wert ^c
	MMB	BAT	
N	66	39	
Zeit bis zur fünften RBC-Transfusion (in Wochen) mittels Kaplan-Meier-Methode			
Anzahl an Patienten mit Ereignis			0.58 (0.34, 0.97) 0.079
Fünfte RBC-Transfusionseinheit, n (%)	36 (54.5%)	27 (69.2%)	
Zensiert, n (%)	30 (45.5%)	12 (30.8%)	
Min/Max (Wochen)	1.29/26.14	1.86/25.43	
25. Perzentil (95% KI) (Wochen)	6.14 (4.29, 8.14)	6.14 (4.14, 8.14)	
Median (95% KI) (Wochen)	14.71 (8.43, NE)	9.86 (6.57, 16.00)	
75. Perzentil (95% KI) (Wochen)	NE (NE, NE)	23.00 (14.14, NE)	
<p>a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.</p> <p>b: Adjustiertes Hazard Ratio (inkl. 95% KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein) und TSS zu Baseline (<18, ≥18). Ein Hazard Ratio <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu BAT.</p> <p>c: Zweiseitiger p-Wert berechnet mit einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren TD zu Baseline (ja, nein) und TSS zu Baseline (<18, ≥18).</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: [9] Tabelle 2.2801, 2.2901, 2.2902</p>			

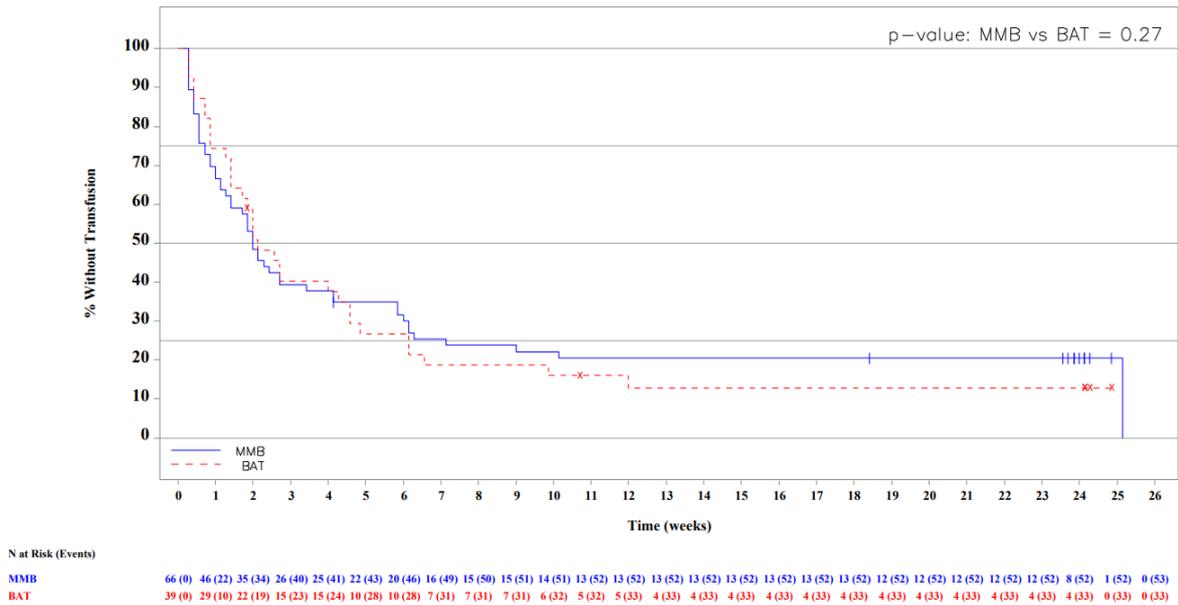


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten RBC-Transfusion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)
Quelle: [9] Abbildung 2.1501

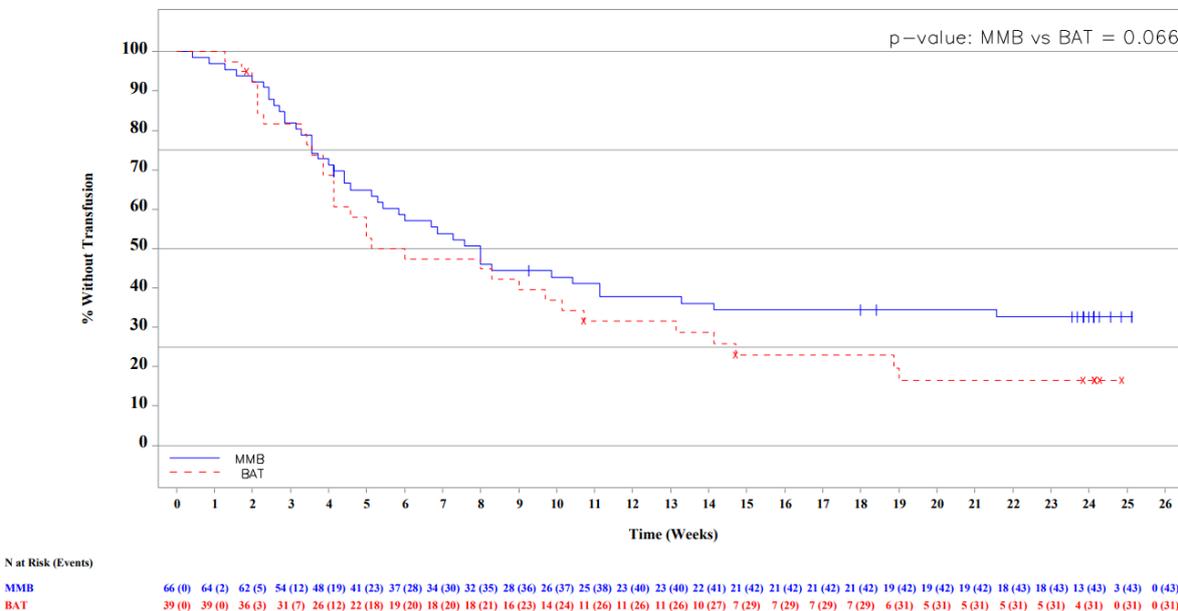


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dritten RBC-Transfusion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)
Quelle: [9] Abbildung 2.1601

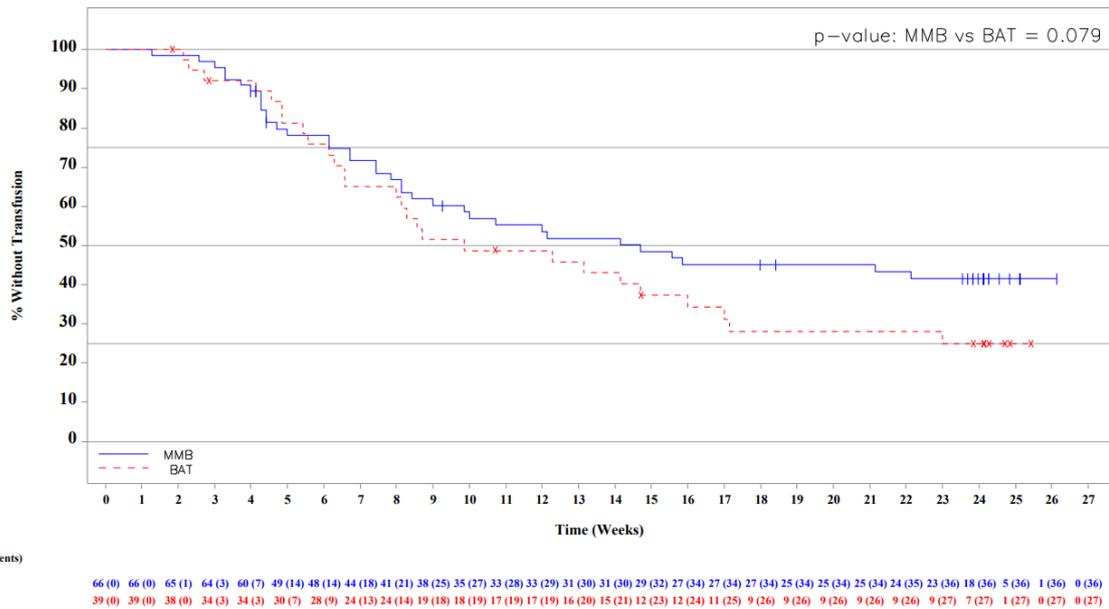


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur fünften RBC-Transfusion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)
 Quelle: [9] Abbildung 2.1701

Die Studie SIMPLIFY-2 zeigt für die Endpunkte Zeit bis zur ersten, dritten und fünften RBC-Transfusion jeweils keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

MOMENTUM*Ergebnisse RCT-Phase (24 Wochen)*

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten, dritten und fünften RBC-Transfusion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MOMENTUM (RCT-Phase, ITT)

MOMENTUM ITT-Population	Behandlungsarm		Hazard Ratio^a (95% KI) p-Wert^b
	MMB	DAN	
N	130	65	
Zeit bis zur ersten RBC-Transfusion (in Tagen) mittels Kaplan-Meier-Methode			
Anzahl an Patienten mit Ereignis			0.504 (0.348, 0.730) 0.0001
Erste RBC-Transfusionseinheit, n (%)	84 (64.6%)	54 (83.1%)	
Zensiert, n (%)	46 (35.4%)	11 (16.9%)	
Min/Max (Tage)	(1, 198+)	(1, 172+)	
25. Perzentil (95% KI) (Tage)	5.00 (1.00, 9.00)	3.00 (1.00, 6.00)	
Median (95% KI) (Tage)	39.50 (22.00, 88.00)	15.00 (7.00, 25.00)	
75. Perzentil (95% KI) (Tage)	NC (170.0, NC)	80.00 (29.00, NC)	
Ergänzend dargestellt			
Zeit bis zur dritten RBC-Transfusion (in Tagen) mittels Kaplan-Meier-Methode			
Anzahl an Patienten mit Ereignis			0.452 (0.296, 0.688) 0.0002
Dritte RBC-Transfusionseinheit, n (%)	70 (53.8%)	44 (67.7%)	
Zensiert, n (%)	60 (46.2%)	21 (32.3%)	
Min/Max (Tage)	(1, 198+)	(3, 194+)	
25. Perzentil (95% KI) (Tage)	30.00 (29.00, 40.00)	16.00 (12.00, 24.00)	
Median (95% KI) (Tage)	106.0 (70.00, NC)	52.00 (26.00, 85.00)	
75. Perzentil (95% KI) (Tage)	NC (NC, NC)	NC (85.00, NC)	

MOMENTUM ITT-Population	Behandlungsarm		Hazard Ratio^a (95% KI) p-Wert^b
	MMB	DAN	
N	130	65	
Zeit bis zur fünften RBC-Transfusion (in Tagen) mittels Kaplan-Meier-Methode			
Anzahl an Patienten mit Ereignis			0.542 (0.347, 0.845) 0.0064
Fünfte RBC-Transfusionseinheit, n (%)	58 (44.6%)	36 (55.4%)	
Zensiert, n (%)	72 (55.4%)	29 (44.6%)	
Min/Max (Tage)	(2, 198+)	(8, 194+)	
25. Perzentil (95% KI) (Tage)	58.00 (50.00, 72.00)	30.00 (28.00, 48.00)	
Median (95% KI) (Tage)	NC (112.0, NC)	109.0 (65.00, NC)	
75. Perzentil (95% KI) (Tage)	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)	
<p>Ein „+“ kennzeichnet eine zensierte Beobachtung.</p> <p>a: Hazard Ratio berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den einzelnen Faktoren Behandlungsgruppe, MFSAF TSS-Baselinewert (≥ 22 versus < 22), palpable Milzlänge unterhalb des linken Rippenbogens (≥ 12 cm versus < 12 cm) und der Anzahl der transfundierten Erythrozyteneinheiten in den 8 Wochen vor Randomisierung (0, 1-4, und 5+). Ein Hazard Ratio < 1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu DAN.</p> <p>b: p-Wert berechnet mit einem stratifizierten Log-Rank-Test.</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: [40] Tabelle 14.2.5.2, 14.2.5.4, 14.2.5.5</p>			

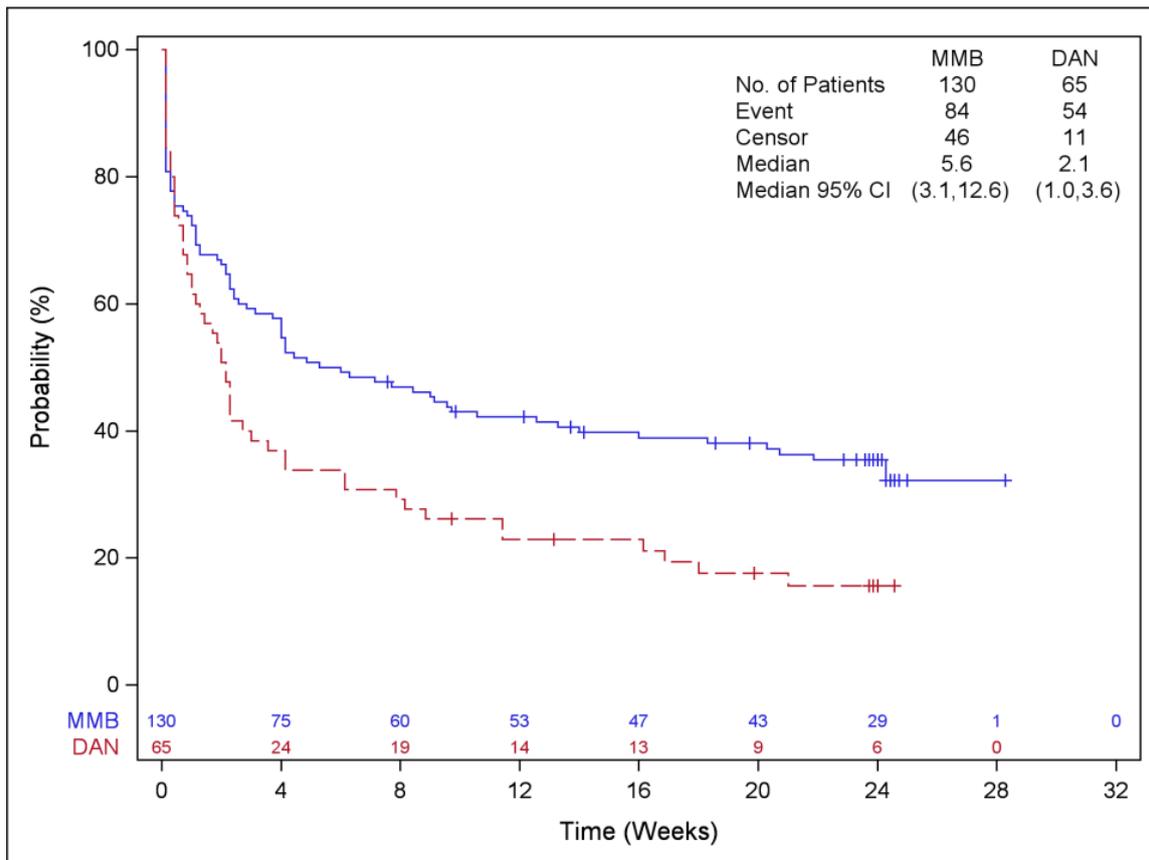


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten RBC-Transfusion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MOMENTUM (RCT-Phase, ITT)

Quelle: [40] Abbildung 14.2.5.2

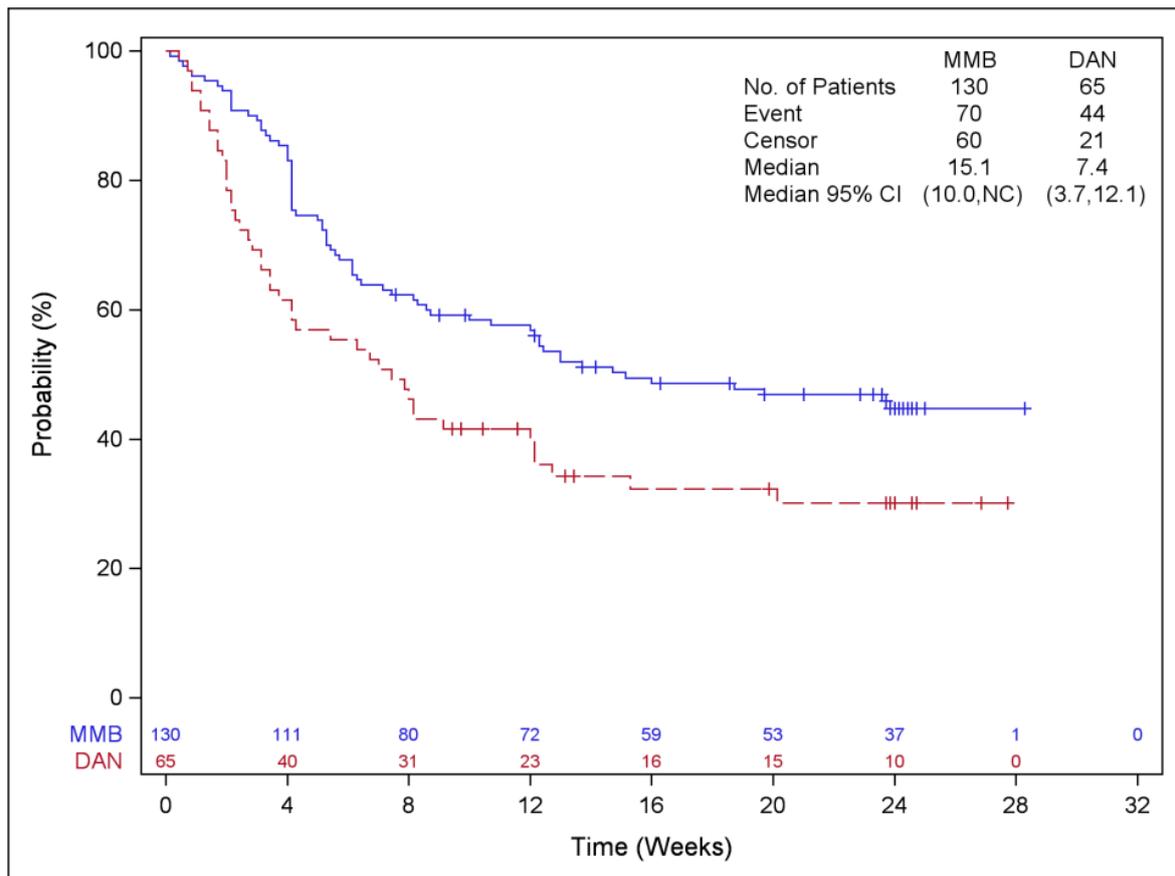


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dritten RBC-Transfusion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MOMENTUM (RCT-Phase, ITT)

Quelle: [40] Abbildung 14.2.5.4

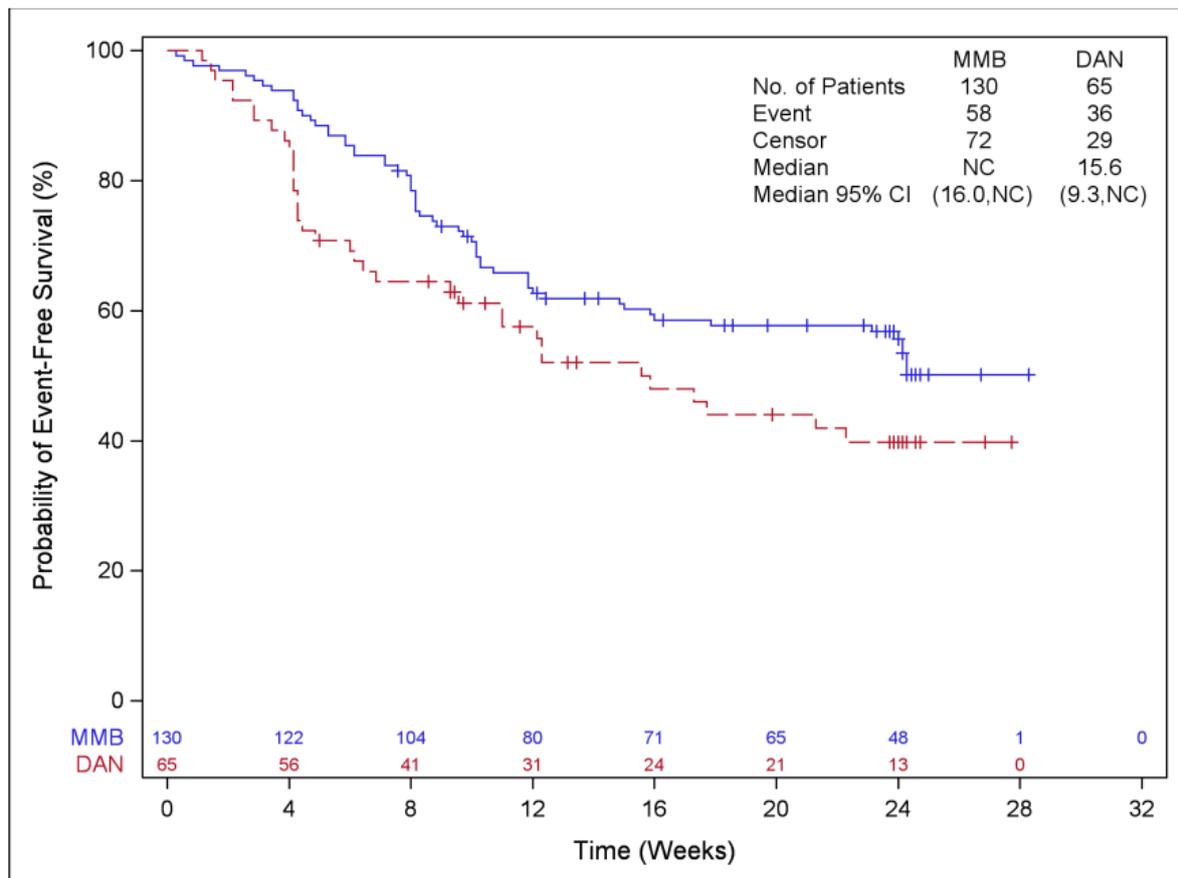


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur fünften RBC-Transfusion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MOMENTUM (RCT-Phase, ITT)

Quelle: [40] Abbildung 14.2.5.5

Die Studie MOMENTUM zeigt für die Endpunkte Zeit bis zur ersten, dritten und fünften RBC-Transfusion jeweils einen signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mometinib.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind in Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulation (Studie MOMENTUM) bzw. Studienteilpopulation (Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2) ist durch das Anwendungsgebiet abgedeckt.

4.3.1.3.1.2.4 PGIC – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-80: Operationalisierung von PGIC (Patient Global Impression of Change)

Studie	Operationalisierung
SIMPLIFY-1	<p>Der Patient Global Impression of Change (PGIC) Fragebogen besteht aus einer Frage und ist ein indikations- und symptomübergreifendes, patientenberichtetes Instrument [74] zur Erhebung des Gesamteindrucks des Patienten zur Nützlichkeit einer Behandlung. Der PGIC wurde in der RCT-Phase zu Woche 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 und 24 erhoben. Patienten, die die Studie in der ET-Phase fortsetzten, absolvierten in dieser den PGIC ergänzend alle 12 Wochen. Die Ergebnisse der ET-Phase werden supportiv im Anhang 4-I dargestellt.</p> <p>Die Patienten bewerten die Veränderung ihrer MF-Symptome seit Behandlungsbeginn im Zeitverlauf mit dem Studienmedikament anhand einer 7-Punkte-Skala:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ganz erheblich verbessert (1) • Deutlich verbessert (2) • Geringfügig verbessert (3) • Nicht verändert (4) • Geringfügig verschlechtert (5) • Deutlich verschlechtert (6) • Ganz erheblich verschlechtert (7) <p>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Responderanalyse: positive Responder (definiert als Patienten mit jeglicher Symptomverbesserung, also „ganz erheblich verbessert“, „deutlich verbessert“ oder „geringfügig verbessert“) zu Woche 24 • Responderanalyse: negative Responder (definiert als Patienten mit jeglicher Symptomverschlechterung, also „ganz erheblich verschlechtert“, „deutlich verschlechtert“ oder „geringfügig verschlechtert“) zu Woche 24 <p>Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-I dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gestapeltes Balkendiagramm des PGIC über die Zeit der RCT-Phase • Responderanalyse: Symptomverbesserung und Symptomverschlechterung in der ET-Phase <p>Dieser Endpunkt wird anhand der mITT-Population ausgewertet.</p>
SIMPLIFY-2	Siehe SIMPLIFY-1.
MOMENTUM	<p>Der PGIC besteht aus zwei Fragen und ist ein indikations- und symptomübergreifendes, patientenberichtetes Instrument [75] zur Erhebung des Gesamteindrucks des Patienten zur Nützlichkeit einer Behandlung. Der PGIC enthält eine Frage zu den von den Patienten wahrgenommenen Veränderung der MF-Symptome im Laufe der Zeit und eine Frage zu der von den Probanden wahrgenommenen Veränderung der Fatigue im Laufe der Zeit.</p> <p>Der PGIC wurde in der RCT zu Woche 12 und 24 erhoben. Die Patienten bewerten beide Fragen jeweils anhand einer 5-Punkte-Skala:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stark verbessert (1) • Minimal verbessert (2)

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> Keine Veränderung (3) Minimal verschlechtert (4) stark verschlechtert (5) <p>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Positive Responder: definiert als Patienten mit jeglicher Symptomverbesserung bzw. Fatigueverbesserung („stark verbessert“ oder „minimal verbessert“) zu Woche 24 Negative Responder: definiert als Patienten mit jeglicher Symptomverschlechterung bzw. Fatigueverschlechterung („stark verschlechtert“ oder „stark verschlechtert“) zu Woche 24 <p>Dieser Endpunkt wird anhand der ITT-Population ausgewertet</p>
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SIMPLIFY-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SIMPLIFY-2	Hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
MOMENTUM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien SIMPLIFY-1 und MOMENTUM handelt es sich um doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele, multizentrische klinische Studien. Prüffärzte, Studienpersonal und der Sponsor blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Für die Analyse des Endpunktes PGIC ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

Bei der Studie SIMPLIFY-2 handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktivkontrollierte, multizentrische klinische Studie. Prüferärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Für den Endpunkt PGIC ergibt sich daher ein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PGIC für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

JAKi-naive Patienten

SIMPLIFY-1

Ergebnisse RCT-Phase (24 Wochen)

Tabelle 4-82: Rückläuferquote des PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)

SIMPLIFY-1 mITT-Population	MMB	RUX
N	86	94
Rückläuferquote PGIC, %		
Woche 2	90%	87%
Woche 4	86%	96%
Woche 6	79%	85%
Woche 8	80%	91%
Woche 10	76%	91%
Woche 12	79%	94%
Woche 14	74%	89%
Woche 16	77%	89%
Woche 18	76%	88%
Woche 20	74%	89%
Woche 22	74%	87%
Woche 24	76%	85%
a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [9] Tabelle 2.6501		

Tabelle 4-83: Ergebnisse des PGIC (Symptomverbesserung, Responderanalyse) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mITT-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert			
	MMB	RUX	Inverses RR ^b (adjustiert)	Inverses RR ^c (unadjustiert)	Inverses OR ^c (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	86	94				
Responderanalyse des PGIC zu Woche 24						
Responder mit jeglicher Symptomverbesserung, n (%)	55 (64.0%)	70 (74.5%)	1.19 (0.97, 1.44) 0.088	1.16 (0.96, 1.42) 0.13	1.64 (0.87, 3.12) 0.13	-0.11 (-0.24, 0.03)
Hinweis: Patienten mit fehlendem Wert werden als Non-Responder imputiert.						
a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.						
b: Adjustiertes inverses relatives Risiko (inkl. 95% KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein) und Baseline-Thrombozytenzahl (<100,100-200,>200×10 ⁹ /l). Ein inverses relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu RUX.						
c: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt.						
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						
Quelle: [9] Tabelle 2.6501						

Die Studie SIMPLIFY-1 zeigt für den Endpunkt PGIC (Symptomverbesserung, Responderanalyse) zu Woche 24 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-84: Ergebnisse des PGIC (Symptomverschlechterung, Responderanalyse) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mITT-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert			
	MMB	RUX	RR ^b (adjustiert)	RR ^c (unadjustiert)	OR ^c (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	86	94				
Responderanalyse des PGIC zu Woche 24						
Responder mit jeglicher Symptomverschlechterung, n (%)	5 (5.8%)	5 (5.3%)	NE	1.09 (0.33, 3.65) 0.88	1.10 (0.31, 3.93) 0.88	0.00 (-0.06,0.07)
<p>Hinweis: Wenn das modifizierte Poisson-Regressionsmodell nicht konvergiert, werden diese Werte als NE dargestellt. Patienten mit fehlendem Wert werden als Non-Responder imputiert.</p> <p>a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.</p> <p>b: Adjustiertes relatives Risiko (inkl. 95% KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein) und Baseline-Thrombozytenzahl (<100,100-200,>200×10⁹/l). Ein relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu RUX.</p> <p>c: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt.</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: [9] Tabelle 2.6501</p>						

Die Studie SIMPLIFY-1 zeigt für den Endpunkt PGIC (Symptomverschlechterung, Responderanalyse) zu Woche 24 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten***SIMPLIFY-2****Ergebnisse RCT-Phase (24 Wochen)*

Tabelle 4-85: Rückläuferquote des PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-2</i> <i>mITT-Population^a</i>	MMB	BAT
N	66	39
Rückläuferquote PGIC, %		
Woche 2	91%	74%
Woche 4	88%	79%
Woche 6	82%	72%
Woche 8	86%	67%
Woche 10	79%	74%
Woche 12	77%	77%
Woche 14	73%	72%
Woche 16	68%	72%
Woche 18	68%	62%
Woche 20	65%	74%
Woche 22	59%	72%
Woche 24	64%	72%
a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [9] Tabelle 2.7801		

Tabelle 4-86: Ergebnisse des PGIC (Symptomverbesserung, Responderanalyse) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-2</i> <i>mITT-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert			
	MMB	BAT	Inverses RR ^b (adjustiert)	Inverses RR ^c (unadjustiert)	Inverses OR ^c (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	66	39				
Responderanalyse des PGIC zu Woche 24						
Responder mit jeglicher Symptomverbesserung, n (%)	35 (53.0%)	10 (25.6%)	0.51 (0.29, 0.89) 0.018	0.48 (0.27, 0.86) 0.014	0.31 (0.13, 0.73) 0.007	0.27 (0.09, 0.46)
Hinweis: Patienten mit fehlendem Wert werden als Non-Responder imputiert.						
a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.						
b: Adjustiertes inverses relatives Risiko (inkl. 95% KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein), TSS zu Baseline (<18, ≥18). Ein inverses relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu BAT.						
c: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt.						
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						
Quelle: [9] Tabelle 2.7801						

Die Studie SIMPLIFY-2 zeigt für den Endpunkt PGIC (Symptomverbesserung, Responderanalyse) zu Woche 24 einen signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Momelotinib.

Tabelle 4-87: Ergebnisse des PGIC (Symptomverschlechterung, Responderanalyse) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-2</i> <i>mITT-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert			
	MMB	BAT	RR ^b (adjustiert)	RR ^c (unadjustiert)	OR ^c (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	66	39				
Responderanalyse des PGIC zu Woche 24						
Responder mit jeglicher Symptomverschlechterung, n (%)	3 (4.5%)	8 (20.5%)	NE	0.22 (0.06, 0.79) 0.020	0.18 (0.05, 0.74) 0.018	-0.16 (-0.30, - 0.02)
Hinweis: Wenn das modifizierte Poisson-Regressionsmodell nicht konvergiert, werden diese Werte als NE dargestellt. Patienten mit fehlendem Wert werden als Non-Responder imputiert.						
a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.						
b: Adjustiertes relatives Risiko (inkl. 95% KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein), TSS zu Baseline (<18, ≥18). Ein relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu BAT.						
c: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt.						
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						
Quelle: [9] Tabelle 2.7801						

Die Studie SIMPLIFY-2 zeigt für den Endpunkt PGIC (Symptomverschlechterung, Responderanalyse) zu Woche 24 einen signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Momelotinib in der unadjustierten Analyse.

MOMENTUM*Ergebnisse RCT-Phase (24 Wochen)*

Tabelle 4-88: Rückläuferquote des PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MOMENTUM (RCT-Phase, ITT)

MOMENTUM ITT-Population	MMB	DAN
N	130	65
Rückläuferquote PGIC, %		
Woche 12	81%	72%
Woche 24	70%	54%
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [9] Tabelle 2.1301, 2.1302		

Tabelle 4-89: Ergebnisse des PGIC (Symptomverbesserung und Fatigueverbesserung, Responderanalyse) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MOMENTUM (RCT-Phase, ITT)

MOMENTUM ITT-Population	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert			
	MMB	DAN	Inverses RR^a (adjustiert)	Inverses RR^b (unadjustiert)	Inverses OR^b (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	130	65				
Responderanalyse des PGIC-Fatigue zu Woche 24						
Responder mit jeglicher Fatigueverbesserung, n (%)	57 (43.8%)	17 (26.2%)	0.58 (0.37, 0.89) 0.012	0.60 (0.38, 0.94) 0.025	0.45 (0.24, 0.87) 0.018	0.18 (0.04, 0.31)
Responderanalyse des PGIC-Symptome zu Woche 24						
Responder mit jeglicher Symptomverbesserung, n (%)	69 (53.1%)	20 (30.8%)	0.58 (0.39, 0.84) 0.005	0.58 (0.39, 0.86) 0.007	0.39 (0.21, 0.74) 0.004	0.22 (0.08, 0.36)
Hinweis: Patienten mit fehlendem Wert werden als Non-Responder imputiert. a: Adjustiertes inverses relatives Risiko und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, Baseline-MFSAF-TSS (<22, ≥22), tastbarer Milzlänge unterhalb des linken Rippenbogens zu Baseline (<12cm, ≥12cm) und Erythrozyteneinheiten zu Baseline, die in den 8 Wochen vor Randomisierung transfundiert wurden (0, 1-4, 5+). Ein inverses relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu DAN. b: Die p-Werte wurden mit einem Z-Test ermittelt. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [9] Tabelle 2.1301, 2.1302						

In der Studie MOMENTUM zeigt sich für den Endpunkt PGIC (Symptomverbesserung und Fatigueverbesserung, Responderanalyse) zu Woche 24 sowohl für die Responder mit jeglicher

Verbesserung des PGIC-Fatigue als auch des PGIC-Symptome ein statistisch signifikanter Vorteil für Momelotinib.

Tabelle 4-90: Ergebnisse des PGIC (Symptomverschlechterung und Fatigueverschlechterung, Responderanalyse) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MOMENTUM (RCT-Phase, ITT)

<i>MOMENTUM</i> <i>ITT-Population</i>	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert			
	MMB	DAN	RR ^a (adjustiert)	RR ^b (unadjustiert)	OR ^b (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	130	65				
Responderanalyse des PGIC-Fatigue zu Woche 24						
Responder mit jeglicher Fatigueverschlechterung, n (%)	13 (10.0%)	3 (4.6%)	NE	2.17 (0.64, 7.34) 0.21	2.30 (0.63, 8.36) 0.21	0.05 (-0.02, 0.13)
Responderanalyse des PGIC-Symptome zu Woche 24						
Responder mit jeglicher Symptomverschlechterung, n (%)	10 (7.7%)	4 (6.2%)	NE	1.25 (0.41, 3.83) 0.70	1.27 (0.38, 4.22) 0.70	0.02 (-0.06, 0.09)
Hinweis: Wenn das modifizierte Poisson-Regressionsmodell nicht konvergiert, werden diese Werte als NE dargestellt. Patienten mit fehlendem Wert werden als Non-Responder imputiert.						
a: Adjustiertes relatives Risiko und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, Baseline-MFSAF-TSS (<22, ≥22), tastbarer Milzlänge unterhalb des linken Rippenbogens zu Baseline (<12cm, ≥12cm) und Erythrozyteneinheiten zu Baseline, die in den 8 Wochen vor Randomisierung transfundiert wurden (0, 1-4, 5+). Ein relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu DAN.						
b: Die p-Werte wurden mit einem Z-Test ermittelt.						
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						
Quelle: [9] Tabelle 2.1301, 2.1302						

Die Studie MOMENTUM zeigt für den Endpunkt PGIC (Symptomverschlechterung und Fatigueverschlechterung, Responderanalyse) zu Woche 24 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind in Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulation (Studie MOMENTUM) bzw. Studienteilpopulation (Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2) ist durch das Anwendungsgebiet abgedeckt.

4.3.1.3.1.2.5 EQ 5D-VAS – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-91: Operationalisierung von EQ 5D-VAS

Studie	Operationalisierung
SIMPLIFY-1	<p>Die Visuelle Analog-Skala (VAS) ist eine von zwei Komponenten des EuroQol 5-Dimension 5 Level Health Utility Index (EQ-5D-5L). Mit dem EQ 5D-VAS erfasst der Patient eigenständig seinen selbst eingeschätzten Gesundheitszustand auf einer vertikalen Skala von 0 bis 100. Der Patient wählt dabei einen Punkt auf der Linie, der den momentanen Zustand am besten wiedergibt (Skalenspannweite 0-100; 0 = schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können; 100 = beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können) [82].</p> <p>Die EQ 5D-VAS wurde in der RCT-Phase zu Baseline und anschließend zu Woche 4, 8, 12, 16, 20, und 24 erhoben und in der ET-Phase nicht erhoben.</p> <p>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Responderanalyse: Verbesserung bzw. Verschlechterung im EQ 5D-VAS-Score um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) zu Woche 24 <p>Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-I dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung im EQ 5D-VAS-Score gegenüber Baseline zu Woche 4, 8, 12, 16, 20 und Woche 24 (RCT-Phase) • Liniendiagramm der Veränderung im EQ 5D-VAS-Score gegenüber Baseline (RCT-Phase) <p>Dieser Endpunkt wird anhand der mITT-Population ausgewertet.</p>
SIMPLIFY-2	Siehe SIMPLIFY-1.
MOMENTUM	<p>Siehe SIMPLIFY-1 mit Ausnahme:</p> <p>Die EQ 5D-VAS wurde zu Baseline und anschließend zu Woche 12 und 24 erhoben.</p> <p>Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-I dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung im EQ 5D-VAS-Score gegenüber Baseline zu Woche 12 und Woche 24 (RCT-Phase) • Liniendiagramm der Veränderung im EQ 5D-VAS-Score gegenüber Baseline (RCT-Phase) <p>Dieser Endpunkt wird anhand der ITT-Population ausgewertet.</p>
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ 5D-VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SIMPLIFY-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SIMPLIFY-2	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
MOMENTUM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien SIMPLIFY-1 und MOMENTUM handelt es sich um doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele, multizentrische klinische Studien. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Für die Analyse des Endpunktes EQ 5D-VAS ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

Bei der Studie SIMPLIFY-2 handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktivkontrollierte, multizentrische klinische Studie. Prüfer und Studienpersonal waren über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Für den Endpunkt EQ 5D-VAS ergibt sich daher ein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ 5D-VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

JAKi-naive Patienten***SIMPLIFY-1****Ergebnisse RCT-Phase (24 Wochen)*

Tabelle 4-93: Rückläuferquote des EQ 5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mITT-Population^a</i>	MMB	RUX
N	86	94
Rückläuferquote EQ 5D-VAS, %		
Baseline	88%	81%
Woche 4	87%	96%
Woche 8	81%	90%
Woche 12	83%	95%
Woche 16	78%	88%
Woche 20	74%	88%
Woche 24	76%	87%
a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [9] Tabelle 2.6701		

Tabelle 4-94: Ergebnisse für EQ 5D-VAS (Verbesserung, Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mITT-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert			
	MMB	RUX	Inverses RR ^b (adjustiert)	Inverses RR ^c (unadjustiert)	Inverses OR ^c (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	86	94				
EQ 5D-VAS-Score – Woche 24						
Verbesserung um ≥15 Punkte, n (%)	20 (23.3%)	21 (22.3%)	NE	0.96 (0.56, 1.65) 0.88	0.95 (0.47, 1.91) 0.88	0.01 (-0.11, 0.13)
<p>Hinweis: Wenn das modifizierte Poisson-Regressionsmodell nicht konvergiert, werden diese Werte als NE dargestellt. Patienten mit fehlendem Wert werden als Non-Responder imputiert.</p> <p>a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.</p> <p>b: Adjustiertes inverses relatives Risiko (inkl. 95% KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein) und Baseline-Thrombozytenzahl (<100,100-200,>200×10⁹/l). Ein inverses relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu RUX.</p> <p>c: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt.</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: [9] Tabelle 2.6801</p>						

Die Studie SIMPLIFY-1 zeigt für den Endpunkt EQ 5D-VAS (Verbesserung, Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-95: Ergebnisse für EQ 5D-VAS (Verschlechterung, Responderanalyse) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mITT-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert			
	MMB	RUX	RR ^b (adjustiert)	RR ^c (unadjustiert)	OR ^c (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	86	94				
EQ 5D-VAS-Score – Woche 24						
Verschlechterung um ≥15 Punkte, n (%)	6 (7.0%)	8 (8.5%)	NE	0.82 (0.30, 2.27) 0.70	0.81 (0.27, 2.43) 0.70	-0.02 (-0.09, 0.06)
<p>Hinweis: Wenn das modifizierte Poisson-Regressionsmodell nicht konvergiert, werden diese Werte als NE dargestellt. Patienten mit fehlendem Wert werden als Non-Responder imputiert.</p> <p>a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.</p> <p>b: Adjustiertes relatives Risiko (inkl. 95% KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein) und Baseline-Thrombozytenzahl (<100,100-200,>200×10⁹/l). Ein relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu RUX.</p> <p>c: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt.</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: [9] Tabelle 2.6901</p>						

Die Studie SIMPLIFY-1 zeigt für den Endpunkt EQ 5D-VAS (Verschlechterung, Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten***SIMPLIFY-2****Ergebnisse RCT-Phase (24 Wochen)*

Tabelle 4-96: Rückläuferquote des EQ 5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-2</i> <i>mITT-Population^a</i>	MMB	BAT
N	66	39
Rückläuferquote EQ 5D-VAS, %		
Baseline	76%	74%
Woche 4	91%	79%
Woche 8	86%	69%
Woche 12	77%	77%
Woche 16	73%	77%
Woche 20	67%	74%
Woche 24	62%	74%
a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [9] Tabelle 2.8301		

Tabelle 4-97: Ergebnisse für EQ 5D-VAS (Verbesserung, Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-2</i> <i>mITT-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert			
	MMB	BAT	Inverses RR ^b (adjustiert)	Inverses RR ^c (unadjustiert)	Inverses OR ^c (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	66	39				
EQ 5D-VAS-Score – Woche 24						
Verbesserung um ≥15 Punkte, n (%)	9 (13.6%)	6 (15.4%)	1.10 (0.41, 2.92) 0.85	1.13 (0.43, 2.93) 0.80	1.15 (0.38, 3.52) 0.80	-0.02 (-0.16, 0.12)
Hinweis: Patienten mit fehlendem Wert werden als Non-Responder imputiert.						
a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.						
b: Adjustiertes inverses relatives Risiko (inkl. 95% KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein) TSS zu Baseline (<18, ≥18). Ein inverses relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu BAT.						
c: p-Werte wurden mit einem Z-Test ermittelt.						
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						
Quelle: [9] Tabelle 2.8401						

Die Studie SIMPLIFY-2 zeigt für den Endpunkt EQ 5D-VAS (Verbesserung, Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-98: Ergebnisse für EQ 5D-VAS (Verschlechterung, Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-2</i> <i>mITT-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^b			
	MMB	BAT	RR ^b (adjustiert)	RR ^c (adjustiert)	OR ^c (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	66	39				
EQ 5D-VAS-Score – Woche 24						
Verschlechterung um ≥15 Punkte, n (%)	5 (7.6%)	2 (5.1%)	NE	1.48 (0.30, 7.25) 0.63	1.52 (0.28, 8.22) 0.63	0.02 (-0.07, 0.12)
Hinweis: Patienten mit fehlendem Wert werden als Non-Responder imputiert.						
a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.						
b: Adjustiertes relatives Risiko (inkl. 95% KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein) TSS zu Baseline (<18, ≥18). Ein relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu BAT.						
c: p-Werte wurden mit einem Z-Test ermittelt.						
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						
Quelle: [9] Tabelle 2.8501						

Die Studie SIMPLIFY-2 zeigt für den Endpunkt EQ 5D-VAS (Verschlechterung, Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind in Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulation (Studie MOMENTUM) bzw. Studienteilpopulation (Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2) ist durch das Anwendungsgebiet abgedeckt.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT**4.3.1.3.1.3.1 Short Form-36 Version 2 (SF-36 v2) – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-99: Operationalisierung von SF-36 v2

Studie	Operationalisierung
SIMPLIFY-1	<p>Der Short Form Questionnaire-36 Version 2 (SF-36 v2 Standard Version; Recall-Periode: 4 Wochen) ist ein Fragebogen bestehend aus 36 Fragen [87], welcher die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life, HRQoL) in einer Vielzahl von Situationen erfasst [88; 89]. Der SF-36 v2 wurde in der RCT-Phase zu Baseline und anschließend zu Woche 4, 8, 12, 16, 20, und 24 erhoben und in der ET-Phase nicht erhoben.</p> <p>Der SF-36 v2 erfasst 8 Gesundheitsdomänen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschränkungen bei körperlichen Aktivitäten aufgrund von Gesundheitsproblemen (körperliche Funktionsfähigkeit); • Einschränkungen bei sozialen Aktivitäten aufgrund von körperlichen oder emotionalen Problemen (soziale Funktionsfähigkeit); • Einschränkungen bei alltäglichen Aktivitäten aufgrund von körperlichen Gesundheitsproblemen (körperliche Rollenfunktion); • körperliche Schmerzen; • allgemeine psychische Gesundheit (psychisches Wohlbefinden); • Einschränkungen bei alltäglichen Aktivitäten aufgrund von emotionalen Problemen (emotionale Rollenfunktion); • Energie und Müdigkeit (Vitalität) • allgemeine Gesundheitswahrnehmung. <p>Der SF-36 v2 umfasst zudem zwei Summenscores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • körperlicher Summenscore (PCS) und • mentaler Summenscore (MCS). <p>Die Gesundheitsdomänen werden auf einer Skala von 0-100 bewertet, wobei höhere Punktzahlen einen besseren Gesundheitszustand anzeigen.</p> <p>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Responderanalyse nach IQWiG (Verbesserung bzw. Verschlechterung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite) anhand der Normstichprobe [90; 91] zu Woche 24: <ul style="list-style-type: none"> ○ Verbesserung/Verschlechterung des PCS um ≥ 9.4 Punkte ○ Verbesserung/Verschlechterung des MCS um ≥ 9.6 Punkte ○ Verbesserung/Verschlechterung Körperliche Funktionsfähigkeit um ≥ 5.7 Punkte ○ Verbesserung/Verschlechterung Soziale Funktionsfähigkeit um ≥ 6.0 Punkte ○ Verbesserung/Verschlechterung Körperliche Rollenfunktion um ≥ 5.4 Punkte ○ Verbesserung/Verschlechterung Körperliche Schmerzen um ≥ 6.0 Punkte ○ Verbesserung/Verschlechterung Psychisches Wohlbefinden um ≥ 7.8 Punkte

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Verbesserung/Verschlechterung Emotionale Rollenfunktion um ≥ 6.3 Punkte ○ Verbesserung/Verschlechterung Vitalität um ≥ 7.1 Punkte ○ Verbesserung/Verschlechterung Allgemeine Gesundheitswahrnehmung um ≥ 7.1 Punkte <p>Die Annahme der Extremwerte der Normstichprobe anstelle von theoretisch konstruierbaren Extremwerten des SF-36 v2 deckt sich mit aktuellen Empfehlungen des IQWiG [92; 93].</p> <p>Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-I dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung im SF-36 v2 (PCS, MCS und 8 Domänen) gegenüber Baseline zu Woche 4, 8, 12, 16, 20 und Woche 24 (RCT-Phase) • Liniendiagramm der Veränderung im SF-36 v2 (PCS, MCS und 8 Domänen) gegenüber Baseline <p>Dieser Endpunkt wird anhand der mITT-Population ausgewertet.</p>
SIMPLIFY-2	Siehe SIMPLIFY-1.
MOMENTUM	NA
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 v2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SIMPLIFY-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SIMPLIFY-2	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
MOMENTUM	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie SIMPLIFY-1 handelt es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele, multizentrische klinische Studie. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Für die Analyse des Endpunktes SF-36 v2 ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

Bei der Studie SIMPLIFY-2 handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktivkontrollierte, multizentrische klinische Studie. Prüferärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Für den Endpunkt SF-36 v2 ergibt sich daher ein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 v2 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

JAKi-naive Patienten

SIMPLIFY-1

Ergebnisse RCT-Phase (24 Wochen)

Tabelle 4-101: Rückläuferquote des SF-36 v2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)

SIMPLIFY-1 mITT-Population^a	MMB	RUX
N	86	94
Rückläuferquote SF-36 v2, %		
Baseline	90%	81%
Woche 4	87%	95%
Woche 8	81%	90%
Woche 12	81%	94%
Woche 16	77%	87%
Woche 20	73%	87%
Woche 24	74%	86%
a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [9] Tabelle 2.7001		

Tabelle 4-102: Ergebnisse für SF-36 v2 (Verbesserung, Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mITT-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert			
	MMB	RUX	Inverses RR ^b (adjustiert)	Inverses RR ^c (unadjustiert)	Inverses OR ^c (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	86	94				
PCS – Woche 24						
Verbesserung um ≥9.4 Punkte, n (%)	13 (15.1%)	9 (9.6%)	0.67 (0.30, 1.48) 0.32	0.63 (0.29, 1.41) 0.26	0.59 (0.24, 1.47) 0.26	0.06 (-0.04, 0.15)
MCS – Woche 24						
Verbesserung um ≥9.6 Punkte, n (%)	6 (7.0%)	10 (10.6%)	NE	1.52 (0.58, 4.02) 0.39	1.59 (0.55, 4.57) 0.39	-0.04 (-0.12, 0.05)
Domäne „Körperliche Funktionsfähigkeit“ – Woche 24						
Verbesserung um ≥5.7 Punkte, n (%)	22 (25.6%)	24 (25.5%)	1.02 (0.62, 1.66) 0.95	1.00 (0.61, 1.64) 0.99	1.00 (0.51, 1.95) 0.99	0.00 (-0.13, 0.13)
Domäne „Soziale Funktionsfähigkeit“ – Woche 24						
Verbesserung um ≥6.0 Punkte, n (%)	12 (14.0%)	17 (18.1%)	NE	1.30 (0.66, 2.55) 0.45	1.36 (0.61, 3.04) 0.45	-0.04 (-0.15, 0.07)
Domäne „Körperliche Rollenfunktion“ – Woche 24						
Verbesserung um ≥5.4 Punkte, n (%)	20 (23.3%)	17 (18.1%)	NE	0.78 (0.44, 1.38) 0.39	0.73 (0.35, 1.50) 0.39	0.05 (-0.07, 0.17)
Domäne „Körperliche Schmerzen“ – Woche 24						
Verbesserung um ≥6.0 Punkte, n (%)	18 (20.9%)	22 (23.4%)	1.19 (0.69, 2.05) 0.53	1.12 (0.65, 1.94) 0.69	1.15 (0.57, 2.34) 0.69	-0.02 (-0.15, 0.10)
Domäne „Psychisches Wohlbefinden“ – Woche 24						
Verbesserung um ≥7.8 Punkte, n (%)	16 (18.6%)	16 (17.0%)	NE	0.91 (0.49, 1.71) 0.78	0.90 (0.42, 1.93) 0.78	0.02 (-0.10, 0.13)
Domäne „Emotionale Rollenfunktion“ – Woche 24						
Verbesserung um ≥6.3 Punkte, n (%)	13 (15.1%)	18 (19.1%)	NE	1.27 (0.66, 2.43) 0.48	1.33 (0.61, 2.91) 0.48	-0.04 (-0.15, 0.07)
Domäne „Vitalität“ – Woche 24						
Verbesserung um ≥7.1 Punkte, n (%)	13 (15.1%)	24 (25.5%)	NE	1.69 (0.92, 3.10) 0.091	1.93 (0.91, 4.08) 0.087	-0.10 (-0.22, 0.01)

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mITT-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert			
	MMB	RUX	Inverses RR ^b (adjustiert)	Inverses RR ^c (unadjustiert)	Inverses OR ^c (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	86	94				
Domäne „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ – Woche 24						
Verbesserung um ≥7.1 Punkte, n (%)	21 (24.4%)	19 (20.2%)	NE	0.83 (0.48, 1.43) 0.50	0.78 (0.39, 1.59) 0.50	0.04 (-0.08, 0.16)
Hinweis: Wenn das modifizierte Poisson-Regressionsmodell nicht konvergiert, werden diese Werte als NE dargestellt. Patienten mit fehlendem Wert werden als Non-Responder imputiert.						
a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.						
b: Adjustiertes inverses relatives Risiko (inkl. 95% KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein) und Baseline-Thrombozytenzahl (<100, 100-200, >200×10 ⁹ /l). Ein inverses relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu RUX.						
c: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt.						
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						
Quelle: [9] Tabelle 2.7101						

Die Studie SIMPLIFY-1 zeigt für den Endpunkt SF-36 v2 (Verbesserung, Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-103: Ergebnisse für SF-36 v2 (Verschlechterung, Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mITT-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert			
	MMB	RUX	RR ^b (adjustiert)	RR ^c (unadjustiert)	OR ^c (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	86	94				
PCS – Woche 24						
Verschlechterung um ≥9.4 Punkte, n (%)	2 (2.3%)	5 (5.3%)	NE	0.44 (0.09, 2.20) 0.31	0.42 (0.08, 2.24) 0.31	-0.03 (-0.09, 0.03)
MCS – Woche 24						
Verschlechterung um ≥9.6 Punkte, n (%)	4 (4.7%)	5 (5.3%)	NE	0.87 (0.24, 3.15) 0.84	0.87 (0.23, 3.34) 0.84	-0.01 (-0.07, 0.06)
Domäne „Körperliche Funktionsfähigkeit“ – Woche 24						
Verschlechterung um ≥5.7 Punkte, n (%)	8 (9.3%)	9 (9.6%)	0.98 (0.40, 2.38) 0.96	0.97 (0.39, 2.40) 0.95	0.97 (0.36, 2.64) 0.95	0.00 (-0.09, 0.08)
Domäne „Soziale Funktionsfähigkeit“ – Woche 24						
Verschlechterung um ≥6.0 Punkte, n (%)	7 (8.1%)	7 (7.4%)	NE	1.09 (0.40, 2.99) 0.86	1.10 (0.37, 3.28) 0.86	0.01 (-0.07, 0.09)
Domäne „Körperliche Rollenfunktion“ – Woche 24						
Verschlechterung um ≥5.4 Punkte, n (%)	10 (11.6%)	15 (16.0%)	0.74 (0.35, 1.55) 0.42	0.73 (0.35, 1.53) 0.40	0.69 (0.29, 1.64) 0.40	-0.04 (-0.14, 0.06)
Domäne „Körperliche Schmerzen“ – Woche 24						
Verschlechterung um ≥6.0 Punkte, n (%)	10 (11.6%)	9 (9.6%)	NE	1.21 (0.52, 2.85) 0.65	1.24 (0.48, 3.22) 0.65	0.02 (-0.07, 0.11)
Domäne „Psychisches Wohlbefinden“ – Woche 24						
Verschlechterung um ≥7.8 Punkte, n (%)	7 (8.1%)	9 (9.6%)	NE	0.85 (0.33, 2.18) 0.74	0.84 (0.30, 2.35) 0.74	-0.01 (-0.10, 0.07)
Domäne „Emotionale Rollenfunktion“ – Woche 24						
Verschlechterung um ≥6.3 Punkte, n (%)	11 (12.8%)	13 (13.8%)	1.00 (0.47, 2.10) 1.00	0.92 (0.44, 1.95) 0.84	0.91 (0.39, 2.16) 0.84	-0.01 (-0.11, 0.09)
Domäne „Vitalität“ – Woche 24						
Verschlechterung um ≥7.1 Punkte, n (%)	6 (7.0%)	8 (8.5%)	NE	0.82 (0.30, 2.27) 0.70	0.81 (0.27, 2.43) 0.70	-0.02 (-0.09, 0.06)

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mITT-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert			
	MMB	RUX	RR ^b (adjustiert)	RR ^c (unadjustiert)	OR ^c (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	86	94				
Domäne „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ – Woche 24						
Verschlechterung um ≥7.1 Punkte, n (%)	3 (3.5%)	13 (13.8%)	NE	0.25 (0.07, 0.86) 0.027	0.23 (0.06, 0.82) 0.024	-0.10 (-0.18, - 0.02)
Hinweis: Wenn das modifizierte Poisson-Regressionsmodell nicht konvergiert, werden diese Werte als NE dargestellt. Patienten mit fehlendem Wert werden als Non-Responder imputiert.						
a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.						
b: Adjustiertes relatives Risiko (inkl. 95% KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein) und Baseline-Thrombozytenzahl (<100, 100-200, >200×10 ⁹ /l). Ein relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu RUX.						
c: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt.						
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						
Quelle: [9] Tabelle 2.7201						

Die Studie SIMPLIFY-1 zeigt für den Endpunkt SF-36 v2 (Verschlechterung, Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24 einen signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Momelotinib in der Domäne „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ in der unadjustierten Analyse. In den anderen Domänen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten***SIMPLIFY-2****Ergebnisse RCT-Phase (24 Wochen)*

Tabelle 4-104: Rückläuferquote des SF-36 v2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-2</i> <i>mITT-Population^a</i>	MMB	BAT
N	66	39
Rückläuferquote SF-36 v2, %		
Baseline	76%	74%
Woche 4	86%	79%
Woche 8	85%	69%
Woche 12	74%	77%
Woche 16	71%	77%
Woche 20	58%	74%
Woche 24	56%	74%
a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [9] Tabelle 2.8001		

Tabelle 4-105: Ergebnisse für SF-36 v2 (Verbesserung, Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-2</i> <i>mITT-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert			
	MMB	BAT	Inverses RR ^b (adjustiert)	Inverses RR ^c (unadjustiert)	Inverses OR ^c (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	66	39				
PCS – Woche 24						
Verbesserung um ≥9.4 Punkte, n (%)	4 (6.1%)	0	NE	0.19 (0.01, 3.37) 0.26	0.18 (0.01, 3.36) 0.25	0.05 (-0.01, 0.12)
MCS – Woche 24						
Verbesserung um ≥9.6 Punkte, n (%)	3 (4.5%)	4 (10.3%)	1.81 (0.43, 7.62) 0.42	2.26 (0.53, 9.56) 0.27	2.40 (0.51, 11.34) 0.27	-0.06 (-0.16, 0.05)
Domäne „Körperliche Funktionsfähigkeit“ – Woche 24						
Verbesserung um ≥5.7 Punkte, n (%)	12 (18.2%)	1 (2.6%)	0.14 (0.02, 1.12) 0.064	0.14 (0.02, 1.04) 0.055	0.12 (0.01, 0.95) 0.045	0.16 (0.05, 0.26)
Domäne „Soziale Funktionsfähigkeit“ – Woche 24						
Verbesserung um ≥6.0 Punkte, n (%)	6 (9.1%)	5 (12.8%)	1.34 (0.43, 4.14) 0.61	1.41 (0.46, 4.32) 0.55	1.47 (0.42, 5.18) 0.55	-0.04 (-0.16, 0.09)
Domäne „Körperliche Rollenfunktion“ – Woche 24						
Verbesserung um ≥5.4 Punkte, n (%)	6 (9.1%)	2 (5.1%)	0.55 (0.10, 2.95) 0.48	0.56 (0.12, 2.66) 0.47	0.54 (0.10, 2.82) 0.47	0.04 (-0.06, 0.14)
Domäne „Körperliche Schmerzen“ – Woche 24						
Verbesserung um ≥6.0 Punkte, n (%)	6 (9.1%)	2 (5.1%)	0.52 (0.11, 2.52) 0.42	0.56 (0.12, 2.66) 0.47	0.54 (0.10, 2.82) 0.47	0.04 (-0.06, 0.14)
Domäne „Psychisches Wohlbefinden“ – Woche 24						
Verbesserung um ≥7.8 Punkte, n (%)	4 (6.1%)	4 (10.3%)	1.46 (0.37, 5.80) 0.59	1.69 (0.45, 6.39) 0.44	1.77 (0.42, 7.53) 0.44	-0.04 (-0.15, 0.07)
Domäne „Emotionale Rollenfunktion“ – Woche 24						
Verbesserung um ≥6.3 Punkte, n (%)	5 (7.6%)	7 (17.9%)	1.91 (0.71, 5.17) 0.20	2.37 (0.81, 6.96) 0.12	2.67 (0.78, 9.08) 0.12	-0.10 (-0.24, 0.03)
Domäne „Vitalität“ – Woche 24						
Verbesserung um ≥7.1 Punkte, n (%)	4 (6.1%)	1 (2.6%)	NE	0.42 (0.05, 3.65)	0.41 (0.04, 3.79)	0.03 (-0.04, 0.11)

<i>SIMPLIFY-2</i> <i>mITT-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert			
	MMB	BAT	Inverses RR ^b (adjustiert)	Inverses RR ^c (unadjustiert)	Inverses OR ^c (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	66	39		0.43	0.43	
Domäne „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ – Woche 24						
Verbesserung um ≥7.1 Punkte, n (%)	5 (7.6%)	3 (7.7%)	0.80 (0.22, 2.90) 0.73	1.02 (0.26, 4.02) 0.98	1.02 (0.23, 4.51) 0.98	0.00 (-0.11, 0.10)
<p>Hinweis: Patienten mit fehlendem Wert werden als Non-Responder imputiert.</p> <p>a: Die mITT-Anämie-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.</p> <p>b: Adjustiertes inverses relatives Risiko (inkl. 95% KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein), TSS zu Baseline (<18, ≥18). Ein inverses relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu BAT.</p> <p>c: Die p-Werte wurden mit einem Z-Test ermittelt.</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: [9] Tabelle 2.8101</p>						

Die Studie SIMPLIFY-2 zeigt für den Endpunkt SF-36 v2 (Verbesserung, Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-106: Ergebnisse für SF-36 v2 (Verschlechterung, Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-2</i> <i>mITT-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^b			
	MMB	BAT	RR ^b (adjustiert)	RR ^c (unadjustiert)	OR ^c (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	66	39				
PCS – Woche 24						
Verschlechterung um ≥9.4 Punkte, n (%)	2 (3.0%)	1 (2.6%)	NE	1.18 (0.11, 12.61) 0.89	1.19 (0.10, 13.54) 0.89	0.00 (-0.06, 0.07)
MCS – Woche 24						
Verschlechterung um ≥9.6 Punkte, n (%)	3 (4.5%)	3 (7.7%)	NE	0.59 (0.13, 2.79) 0.51	0.57 (0.11, 2.98) 0.51	-0.03 (-0.13, 0.07)
Domäne „Körperliche Funktionsfähigkeit“ – Woche 24						
Verschlechterung um ≥5.7 Punkte, n (%)	4 (6.1%)	4 (10.3%)	NE	0.59 (0.16, 2.23) 0.44	0.56 (0.13, 2.40) 0.44	-0.04 (-0.15, 0.07)
Domäne „Soziale Funktionsfähigkeit“ – Woche 24						
Verschlechterung um ≥6.0 Punkte, n (%)	2 (3.0%)	5 (12.8%)	NE	0.24 (0.05, 1.16) 0.076	0.21 (0.04, 1.15) 0.073	-0.10 (-0.21, 0.01)
Domäne „Körperliche Rollenfunktion“ – Woche 24						
Verschlechterung um ≥5.4 Punkte, n (%)	7 (10.6%)	1 (2.6%)	NE	4.14 (0.53, 32.38) 0.18	4.51 (0.53, 38.11) 0.17	0.08 (-0.01, 0.17)
Domäne „Körperliche Schmerzen“ – Woche 24						
Verschlechterung um ≥6.0 Punkte, n (%)	6 (9.1%)	5 (12.8%)	NE	0.71 (0.23, 2.17) 0.55	0.68 (0.19, 2.40) 0.55	-0.04 (-0.16, 0.09)
Domäne „Psychisches Wohlbefinden“ – Woche 24						
Verschlechterung um ≥7.8 Punkte, n (%)	4 (6.1%)	5 (12.8%)	NE	0.47 (0.13, 1.66) 0.24	0.44 (0.11, 1.74) 0.24	-0.07 (-0.19, 0.05)
Domäne „Emotionale Rollenfunktion“ – Woche 24						
Verschlechterung um ≥6.3 Punkte, n (%)	8 (12.1%)	3 (7.7%)	NE	1.58 (0.44, 5.59) 0.48	1.66 (0.41, 6.65) 0.48	0.04 (-0.07, 0.16)
Domäne „Vitalität“ – Woche 24						
Verschlechterung um ≥7.1 Punkte, n (%)	4 (6.1%)	2 (5.1%)	NE	1.18 (0.23, 6.16)	1.19 (0.21, 6.84)	0.01 (-0.08, 0.10)

<i>SIMPLIFY-2</i> <i>mITT-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^b			
	MMB	BAT	RR ^b (adjustiert)	RR ^c (unadjustiert)	OR ^c (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	66	39		0.84	0.84	
Domäne „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ – Woche 24						
Verschlechterung um ≥7.1 Punkte, n (%)	2 (3.0%)	7 (17.9%)	0.19 (0.04, 0.81) 0.025	0.17 (0.04, 0.77) 0.022	0.14 (0.03, 0.73) 0.019	-0.15 (-0.28, - 0.02)
Hinweis: Wenn das modifizierte Poisson-Regressionsmodell nicht konvergiert, werden diese Werte als NE dargestellt. Patienten mit fehlendem Wert werden als Non-Responder imputiert.						
a: Die mITT-Anämie-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.						
b: Adjustiertes relatives Risiko (inkl. 95% KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein), TSS zu Baseline (<18, ≥18). Ein relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu BAT.						
c: Die p-Werte wurden mit einem Z-Test ermittelt.						
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						
Quelle: [9] Tabelle 2.8201						

Die Studie SIMPLIFY-2 zeigt für den Endpunkt SF-36 v2 (Verschlechterung, Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24 einen signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Momelotinib in der Domäne „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“. In den anderen Domänen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind in Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulation (Studie MOMENTUM) bzw. Studienteilpopulation (Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2) ist durch das Anwendungsgebiet abgedeckt.

4.3.1.3.1.4 Sicherheit – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-107: Operationalisierung von Sicherheit

Studie	Operationalisierung
SIMPLIFY-1	<p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden in dieser Studie als Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) erfasst. Ein UE war definiert als jedes unerwartet auftretende medizinische Ereignis bei einem Patienten während der Behandlung mit der Studienmedikation. Daher konnte ein UE jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen, jedes Symptom oder jede Erkrankung sein, welche im zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation steht. Klinisch signifikante abnormale Laborwerte, die zu einem medizinischen oder chirurgischen Eingriff oder zu einer Unterbrechung, einer Änderung oder einem Abbruch der Behandlung führen, mussten als UE erfasst werden. Die Erfassung erfolgt unabhängig von der Einstufung des kausalen Zusammenhangs. Als UEs wurden auch Komplikationen erfasst, die vor oder nach der Behandlung, welche infolge von im Protokoll vorgesehenen Verfahren, unzureichender Wirksamkeit, Überdosierung, Berichten über Arzneimittelmissbrauch/-fehlgebrauch oder beruflicher Exposition auftraten. Zudem konnten UEs das Auftreten neuer Erkrankungen und die Exazerbation bereits bestehender Erkrankungen umfassen.</p> <p>Alle UEs, die ab Beginn der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Behandlung auftraten, mussten im CRF bzw. eCRF des Patienten erfasst werden. Untersuchungen zur Sicherheit wurden zu jeder Visite durchgeführt, angefangen mit Visite 2 bis zum Follow-up nach 30 Tagen.</p> <p>UE in der RCT-Phase und in der ET-Phase wurden wie folgt kategorisiert:</p> <p><u>TEAE in der RCT-Phase:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ereignisse zu oder nach Beginn der Behandlung in der RCT-Phase und mindestens bis zu der letzten Dosis in der RCT-Phase +30 Tage oder der ersten ET-Phase-Dosis (wenn der Patient in der ET-Phase behandelt wurde) • Alle UE vor oder zu Beginn einer Behandlung in der RCT-Phase, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten. <p><u>TEAE in der ET-Phase:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ereignisse zu oder nach Beginn der MMB-Behandlung in der ET-Phase und bis zu 30 Tagen nach der letzten MMB-Dosis in der ET-Phase • Alle UE, die zum Behandlungsabbruch führten zu oder nach Beginn der MMB-Behandlung in der ET-Phase <p>Die Sicherheits-Ergebnisse der ET-Phase werden supportiv im Anhang 4-I dargestellt.</p> <p>TEAE in der Gesamtperiode der Exposition gegenüber MMB sind alle UE, die als TEAE in der RCT-Phase oder in der ET-Phase bei Patienten gelten, die MMB seit der RCT-Phase erhalten und alle UE, die als TEAE in der ET-Phase bei Patienten gelten, die von der RUX-Behandlung auf eine Behandlung mit Momelotinib gewechselt haben.</p> <p>Folgende Ereignisse wurden nicht als UE definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medizinische oder chirurgische Eingriffe (u. a. Chirurgie, Endoskopie, Zahnextraktion und Transfusionen). Die Ursache des Eingriffs konnte ein UE sein und wurde erfasst. • Vorbestehende Erkrankungen, Zustände oder abnormale Laborereignisse, die bereits vor Eintritt in die Studie bestanden, wurden nicht als UE gewertet, es sei denn, sie verschlimmerten sich während der Behandlungsphase • Situationen, in denen kein unvorhergesehenes medizinisches Ereignis eingetreten ist (Hospitalisierungen aufgrund elektiver Eingriffe, freiwillige Einweisungen)

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Überdosierungen ohne klinische Folgeerscheinungen • Vorbestehende Erkrankungen oder klinisch bedeutsame abnormale Laborwerte, die bereits vor Unterzeichnung Einverständniserklärung vorlagen und nicht mit einem Protokoll-assoziierten Eingriff zusammenhängen wurden im CRF dokumentiert. <p>UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 22.0 (MedDRA) kodiert nach Systemorganklassen (SOC), Preferred Terms (PT) sowie weiteren Termen. Mehrfach auftretende UE wurden je SOC und PT nur einmal pro Patient gezählt. PTs innerhalb einer SOC wurden mit absteigender Reihenfolge der Häufigkeiten in der Spalte "MMB" dargestellt. In der Studie erfolgte eine Auswertung von UE differenziert nach Schweregrad, die durch den Prüfarzt im Rahmen der im Prüfplan festgelegten Toxizitätskriterien als Grad 1, 2, 3, 4 oder 5 eingestuft wurden. In Fällen, in denen der Prüfarzt keine Angabe über den Schweregrad gemacht hat, wurde der Schweregrad als fehlend kategorisiert.</p> <p>Der Schweregrad der UE wird gemäß den Kriterien des NCI CTCAE v4.03 kategorisiert. Für jede Episode wird der höchste erreichte Schweregrad angegeben.</p> <p>War ein UE nicht in den NCI CTCAE v4.03 gelistet, wurden folgende Kategorien der Schweregrade vom Prüfer verwendet, um die Intensität der UE zu beschreiben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grad 1 (mild): Anzeichen oder Symptom ist vorhanden, aber leicht zu tolerieren, es wird kein klinisch signifikanter Effekt auf den allgemeinen Gesundheitszustand und das Wohlbefinden des Patienten erwartet, die übliche Funktion des Patienten wird nicht beeinflusst und der Bedarf einer medizinischen Betreuung unwahrscheinlich. • Grad 2 (moderat): Anzeichen oder Symptom verursacht eine Interferenz mit den üblichen Aktivitäten oder beeinträchtigt den klinischen Status und könnte eine medizinische Intervention benötigen. • Grad 3 (schwerwiegend): Anzeichen oder Symptom ist behindernd oder beeinträchtigt den klinischen Status signifikant und erfordert vermutlich eine medizinische Intervention und/oder ein genaues follow-up. • Grad 4 (lebensbedrohlich): Anzeichen oder Symptom führt zu einer potenziellen Lebensbedrohung. • Grad 5 (tödlich): Anzeichen oder Symptom führt zum Tod. <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Die Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) unterscheidet sich von unerwünschten Ereignissen nur hinsichtlich der Kriterien, die zu einer Einstufung als schwerwiegend führen. Ein SUE war definiert als ein UE, das dosisunabhängig:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Tod führte, • lebensbedrohlich war, d. h. der Patient war unmittelbar vom Tod bedroht, • einen stationären Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthalts erforderte, • in dauerhafter bzw. signifikanter Behinderung/Invalidität resultierte, • zu einer angeborenen Anomalie/einem Geburtsfehler führte, • als medizinisch wichtiges Ereignis oder Reaktion erachtet wurde: Solche Ereignisse, die nicht unmittelbar lebensbedrohlich sind oder zum Tod oder Krankenhausaufenthalt führen, aber den Patienten gefährden oder eine Intervention erfordern, um eines der dargestellten SUE zu verhindern. Nach medizinischer und wissenschaftlicher Beurteilung wird entschieden, ob ein solches Ereignis im Rahmen der Regelung für eine beschleunigte Berichterstattung meldepflichtig ist. Beispiele für medizinisch wichtige Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Intensivbehandlung in der Notaufnahme oder zuhause bei allergischem

Studie	Operationalisierung
	<p data-bbox="603 277 791 306">Bronchospasmus</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="555 315 1394 376">○ Blutdyskrasien oder Krämpfe, die nicht zu einem Krankenhausaufenthalt führen <li data-bbox="555 385 1278 414">○ Entwicklung von Drogenabhängigkeit oder Drogenmissbrauch <p data-bbox="507 423 1394 607">Infektionen, die auf kontaminierte Arzneimittel zurückzuführen sind, werden als medizinisch bedeutsames Ereignis betrachtet und unterliegen der beschleunigten Meldepflicht, um Zweifel auszuschließen. Medizinisch wichtige Ereignisse: Dies war dann der Fall, wenn nach angemessener klinischer Beurteilung festgestellt wurde, dass diese die Patienten gefährden könnten und möglicherweise medizinische oder chirurgische Eingriffe erforderten, um ein SUE zu verhindern.</p> <p data-bbox="411 616 1394 703">Ereignisse, wie die Progression der MF sowie der Tod aufgrund der Progression der MF, wurden nur als SUEs erachtet, sofern der Prüfarzt diese im Zusammenhang mit der Studienmedikation bewertet hat.</p> <p data-bbox="411 752 1031 781"><u>Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse</u></p> <p data-bbox="411 790 1394 851">Bei „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ handelt es sich um alle Therapieabbrüche, die aufgrund eines UE erfolgten.</p> <p data-bbox="411 860 1394 947">Therapieabbrüche wegen UEs waren definiert durch alle berichteten unerwünschten Ereignisse, die zu einem dauerhaften Ende der Einnahme der Studienmedikation führten, unabhängig davon, ob ein Bezug zur verabreichten Studienmedikation bestand.</p> <p data-bbox="411 956 1394 1234">Bei der Studie SIMPLIFY-1 wurden für einen Patienten im Momelotinib-Arm zwei Therapieabbrüche aufgrund von UE protokolliert. Aufgrund des PT „Alaninaminotransferase erhöht“ wurde die Ruxolitinib-Placebothherapie abgesetzt und die Dosis von Momelotinib reduziert. Im weiteren Verlauf der Studie wurde die Momelotinib-Therapie durch das PT „Abdominalschmerz“ abgesetzt. In Tabelle 4-122 sind die Therapieabbrüche der Momelotinib-Therapie und der Ruxolitinib-Therapie dargestellt und nicht die der jeweiligen Placebo-Therapien, um die Darstellung der Therapieabbrüche des bewertungsrelevanten Arzneimittels darzustellen. Eine ausführliche Darstellung der Therapieabbrüche findet sich in Anhang 4-I.</p> <p data-bbox="411 1283 1007 1312"><u>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</u></p> <p data-bbox="411 1321 1394 1382">Als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (UESI) waren folgenden UE a priori definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="459 1391 1394 1478">• Periphere Neuropathie Standardised MedDRA Queries (SMQ) (nur engmaschige PT; definiert in Appendix 3 (des SAP) und periphere Neuropathie SMQ, die zum Abbruch der Studienmedikation führen [46; 47] <li data-bbox="459 1487 1394 1547">• Nicht-hämatologische Ereignisse MedDRA Search Terms (MST) (exklusive der in Appendix 4 des SAP gelisteten PT) [46; 47] <li data-bbox="459 1556 1187 1585">• Katarakt MST (PT aufgeführt in Appendix 5 des SAP) [46; 47] <li data-bbox="459 1594 756 1624">• Effekt der ersten Dosis <p data-bbox="411 1677 951 1706">Im Dossier werden folgende Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="459 1715 1394 1850">• Anzahl an Patienten mit UE (jeglicher Schweregrad) <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="555 1760 1394 1850">○ UE nach SOC und PT (jeglicher Schweregrad), die bei $\geq 10\%$ der Patienten oder die bei ≥ 10 Patienten und $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten (RCT-Phase) <li data-bbox="459 1859 1394 1989">• Anzahl an Patienten mit UE nach Schweregrad (\leq Grad 2, \geq Grad 3) <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="555 1899 1394 1989">○ UE \leq Grad 2 nach SOC und PT, die bei $\geq 10\%$ der Patienten oder die bei ≥ 10 Patienten und $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten (RCT-Phase)

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ UE \geq Grad 3 nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Patienten oder die bei ≥ 10 Patienten und $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten (RCT-Phase) • Anzahl an Patienten mit SUE <ul style="list-style-type: none"> ○ SUE nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Patienten oder die bei ≥ 10 Patienten und $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten (RCT-Phase) • Anzahl an Patienten mit Therapieabbrüchen aufgrund von UE (RCT-Phase) <ul style="list-style-type: none"> ○ Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT (deskriptiv) (RCT-Phase) • UESI (RCT-Phase) <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl an Patienten mit UESI und mit einzelnen UESI (jeglicher Schweregrad) ○ UESI und einzelne UESI \leq Grad 2 und \geq Grad 3 ○ Anzahl an Patienten mit schwerwiegenden UESI und mit einzelnen schwerwiegenden UESI <p>Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-I dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusammenfassung der TEAE-Gesamtraten in der ET-Phase und in der gesamten MMB-Behandlungsphase (TEAE \leq Grad 2 nur für die ET-Phase) • TEAE nach SOC und PT in der ET-Phase und in der gesamten MMB-Behandlungsphase • Anzahl an Patienten mit UE nach Schweregrad (\leq Grad 2, \geq Grad 3) (ET-Phase) <ul style="list-style-type: none"> ○ UE \leq Grad 2 nach SOC und PT, die bei $\geq 10\%$ der Patienten oder die bei ≥ 10 Patienten und $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten ○ UE \geq Grad 3 nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Patienten oder die bei ≥ 10 Patienten und $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten • Anzahl an Patienten mit SUE (ET-Phase) <ul style="list-style-type: none"> ○ SUE nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Patienten oder die bei ≥ 10 Patienten und $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten • Anzahl an Patienten mit Therapieabbrüchen aufgrund von UE <ul style="list-style-type: none"> ○ Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT (deskriptiv) (RCT-Phase und ET-Phase) • UESI (ET-Phase) <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl an Patienten mit UESI und mit einzelnen UESI (jeglicher Schweregrad) ○ UESI und einzelne UESI \leq Grad 2 und \geq Grad 3 ○ Anzahl an Patienten mit schwerwiegenden UESI und mit einzelnen schwerwiegenden UESI <p>Dieser Endpunkt wird anhand der mSAF-Population ausgewertet.</p>
SIMPLIFY-2	<p>Siehe SIMPLIFY-1 mit Ausnahme: UE in der RT- und ET-Phase wurden wie folgt kategorisiert: <u>TEAE in der RCT-Phase:</u></p>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Ereignisse zu oder nach Beginn der Behandlung in der RCT-Phase (bei BAT gleichzeitig Datum der Randomisierung) und mindestens bis zu der letzten Dosis in der RCT-Phase +30 Tage oder der ersten ET-Phase-Dosis (wenn der Patient in der ET-Phase behandelt wurde), oder mindestens 28 Wochen nach Randomisierung (BAT-Behandlungsarm) • Alle UE vor oder zu Beginn der Behandlung in der RCT-Phase, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten (im BAT-Behandlungsarm ist dies auch die Randomisierung) <p><u>TEAE in der ET-Phase:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ereignisse zu oder nach Beginn der MMB-Behandlung in der ET-Phase und bis zu 30 Tagen nach der letzten MMB-Dosis in der ET-Phase • Alle UE, die zum Behandlungsabbruch führten zu oder nach Beginn der MMB-Behandlung in der ET-Phase <p>Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-I dargestellt (abweichend zu den bei SIMPLIFY-1 genannten Analysen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • TEAE nach SOC und PT (nur ET-Phase)
MOMENTUM	<p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden in dieser Studie als Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) erfasst, die zu oder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments und spätestens 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten. Ein UE war definiert als jedes unerwartet auftretende medizinische Ereignis, das während der Studiendurchführung unabhängig vom Zusammenhang zum Studienmedikament aufgetreten ist inklusive aller Nebenwirkungen, Verletzungen, Toxizität- oder Empfindlichkeitsreaktionen. Als UE wurde jede Veränderung des klinischen Status, der routinemäßigen Laborergebnisse und körperlichen Untersuchungen, die vom Prüfer als klinisch signifikant betrachtet wurden bezeichnet. Die UE wurden ab Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments erfasst. Alle UEs, die ab Beginn der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Behandlung auftraten, mussten im CRF bzw. eCRF des Patienten erfasst werden. Untersuchungen zur Sicherheit wurden zu jeder Visite durchgeführt bis zum Follow-up nach 30 Tagen.</p> <p>Als UE werden u. a. folgende Ereignisse betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine klinisch signifikante Verschlimmerung einer bereits bestehenden Erkrankung. Dies umfasst Zustände, die sich vollständig zurückbilden und dann wieder auftreten können. • Jedes Wiederauftreten einer intermittierenden vorbestehenden Erkrankung mit einer Häufigkeit oder Schwere, das sich von der bisherigen Erfahrung des Patienten unterscheidet. • Jede Verletzung oder jeder Unfall, der sich während des Screenings, der Behandlung oder nach der Behandlung ereignet hat. Hat ein medizinischer Zustand die Verletzung oder den Unfall verursacht hat (z. B. ein Sturz infolge von Schwindel), sollten die Erkrankung (Schwindel) und der Unfall (Sturz) als 2 separate UE gemeldet werden. • Jede Abnormalität bei physiologischen Tests oder körperlichen Untersuchungen, die eine klinische Intervention oder weitere Untersuchung erfordert (abgesehen eines weiteren erneuten [bestätigenden] Tests). • Jede Laborabnormalität (z. B. klinische Chemie, Hämatologie, Urinanalyse) oder Untersuchungsabnormalität (z. B. EKG, Röntgen), die unabhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung auftritt und eine klinische Intervention erfordert,

Studie	Operationalisierung
	<p>führt zu weiteren Untersuchungen (abgesehen eines weiteren erneuten [bestätigenden] Tests) oder zu einer Unterbrechung oder einem Abbruch der Studienbehandlung führt außer, es besteht ein Zusammenhang mit einem bereits gemeldeten klinischen Ereignis. Ist die Laborabnormalität Teil eines Syndroms ist, muss das Syndrom oder die Diagnose (z. B. Anämie) und nicht das Laborergebnis (z. B. erniedrigter Hb-Wert) dokumentiert werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE, die aufgrund von Überdosierung der Studienbehandlung auftreten, unabhängig davon, ob diese versehentlich oder absichtlich erfolgte. • UE, die durch mangelnde Wirksamkeit der Studienbehandlung auftreten, z. B., wenn der Prüfer vermutet, dass eine Charge des Medikaments nicht wirksam ist, oder, dass die Studienbehandlung zur Krankheitsprogression beigetragen hat. • UE aufgrund von Missbrauch der Studienbehandlung. • UE in Verbindung mit dem Abbruch der Studienbehandlung. <p>Eine vorbestehende Erkrankung ist eine klinische Erkrankung, die diagnostiziert wurde, bevor der Patient die erste Dosis der Studienbehandlung erhält.</p> <p>Alle UE und SUE, die beim Sicherheits-Follow-up (30 Tage nach der letzten Dosis) auftraten, wurden so lange beobachtet, bis das Ereignis abklang, zum Baseline-Wert zurückkehrte, sich stabilisierte oder der Patient die Studie abbrach. UE wurden anhand des MedDRA Version 24.0, nach SOC, PT sowie weiteren Termen klassifiziert und gemäß des National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE) eingestuft. UE werden gemäß ihres Typs, Inzidenz, Schwere und Zusammenhang zum Studienmedikament analysiert (nach Beurteilung des Prüfers). Fehlende oder teilweise fehlende UE-Eintrittsdaten werden geschätzt. Mehrfach auftretende UE wurden je SOC und PT nur einmal pro Patient gezählt.</p> <p>Die Prüfer stufen den Schweregrad der UE gemäß den Kriterien des NCI CTCAE Version 5.0 (v5.0) ein. War ein UE nicht in den NCI CTCAE v5.0 gelistet, wurden folgende Kategorien der Schweregrade verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grad 1 (mild): Asymptomatische oder milde Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; keine Intervention erforderlich • Grad 2 (moderat): Minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention erforderlich; Einschränkung altersgemäßer instrumenteller Aktivitäten des täglichen Lebens • Grad 3 (schwerwiegend): Medizinisch signifikant aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes erforderlich; behindernd; Einschränkung der Selbstversorgungsaktivitäten des täglichen Lebens • Grad 4 (lebensbedrohlich): Lebensbedrohliche Konsequenzen, dringende Intervention erforderlich • Grad 5 (tödlich): Tod <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Ein SUE war definiert als ein UE, das:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Tod führte, • lebensbedrohlich war, d. h. der Patient war unmittelbar vom Tod bedroht laut Prüfer oder Sponsor, • einen stationären Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erforderte, • in dauerhafter bzw. signifikanter Behinderung/Invalidität Funktionen des normalen Lebens durchzuführen resultierte, • zu einer angeborenen Anomalie oder einem Geburtsfehler führte, • ein wichtiges medizinisches Ereignis darstellt, das zwar nicht zu einem der oben

Studie	Operationalisierung
	<p>genannten Ergebnisse geführt hat, aber möglicherweise die Gesundheit des Probanden gefährdet hat oder einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erforderte, um ein SUE zu verhindern</p> <p>Freiwillige Krankenhauseinweisungen aufgrund von vor Studienbeginn geplanten Eingriffen und Krankenhausaufenthalten für die Verabreichung der Studienmedikation gemäß Studienprotokoll werden nicht als SUE gemeldet.</p> <p>Im Dossier werden folgende Analysen dargestellt: siehe SIMPLIFY-1 mit Ausnahme der UESI.</p> <p>Dieser Endpunkt wird anhand der Safety-Population ausgewertet.</p>
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SIMPLIFY-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SIMPLIFY-2	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
MOMENTUM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien SIMPLIFY-1 und MOMENTUM handelt es sich um doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele, multizentrische klinische Studien. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Für die Analyse des Endpunktes Sicherheit ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

Bei der Studie SIMPLIFY-2 handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktivkontrollierte, multizentrische klinische Studie. Prüfer und Studienpersonal waren über den gesamten

Zeitraum nicht verblindet. Für den Endpunkt Sicherheit ergibt sich daher ein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

JAKi-naive Patienten

SIMPLIFY-1

Ergebnisse RCT-Phase (24 Wochen)

Tabelle 4-109: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mSAF)

SIMPLIFY-1 mSAF ^a SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^b		
	MMB	RUX	RR ^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	86	94			
Anzahl an Patienten mit unerwünschtem Ereignis (Gesamtrate)					
n (%)	81 (94.2%)	91 (96.8%)	0.97 (0.91, 1.04) 0.40	0.53 (0.12, 2.31) 0.40	-0.03 (-0.09, 0.03)
Anzahl an Patienten mit unerwünschtem Ereignis (SOC und PT)					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	46 (53.5%)	37 (39.4%)	1.36 (0.99, 1.87) 0.060	1.77 (0.98, 3.20) 0.058	0.14 (0.00, 0.29)
Diarrhoe	19 (22.1%)	19 (20.2%)	1.09 (0.62, 1.92) 0.76	1.12 (0.55, 2.29) 0.76	0.02 (-0.10, 0.14)
Übelkeit	19 (22.1%)	3 (3.2%)	6.92 (2.12, 22.57) 0.001	8.60 (2.45, 30.26) <0.001	0.19 (0.09, 0.28)
Abdominalschmerzen	11 (12.8%)	11 (11.7%)	1.09 (0.50, 2.39) 0.82	1.11 (0.45, 2.70) 0.82	0.01 (-0.09, 0.11)
Obstipation	11 (12.8%)	6 (6.4%)	2.00 (0.77, 5.19) 0.15	2.15 (0.76, 6.09) 0.15	0.06 (-0.02, 0.15)

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mSAF</i> ^a SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^b		
	MMB	RUX	RR ^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	86	94			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	38 (44.2%)	45 (47.9%)	0.92 (0.67, 1.27) 0.62	0.86 (0.48, 1.55) 0.62	-0.04 (-0.18, 0.11)
Fatigue	13 (15.1%)	11 (11.7%)	1.29 (0.61, 2.73) 0.50	1.34 (0.57, 3.18) 0.50	0.03 (-0.07, 0.13)
Fieber	10 (11.6%)	10 (10.6%)	1.09 (0.48, 2.50) 0.83	1.11 (0.44, 2.80) 0.83	0.01 (-0.08, 0.10)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	37 (43.0%)	44 (46.8%)	0.92 (0.66, 1.27) 0.61	0.86 (0.48, 1.55) 0.61	-0.04 (-0.18, 0.11)
Erkrankungen des Nervensystems	36 (41.9%)	30 (31.9%)	1.31 (0.89, 1.93) 0.17	1.54 (0.83, 2.83) 0.17	0.10 (-0.04, 0.24)
Schwindelgefühl	15 (17.4%)	10 (10.6%)	1.64 (0.78, 3.45) 0.19	1.77 (0.75, 4.20) 0.19	0.07 (-0.03, 0.17)
Kopfschmerzen	10 (11.6%)	15 (16.0%)	0.73 (0.35, 1.53) 0.40	0.69 (0.29, 1.64) 0.40	-0.04 (-0.14, 0.06)
Periphere sensorische Neuropathie	10 (11.6%)	5 (5.3%)	2.19 (0.78, 6.14) 0.14	2.34 (0.77, 7.15) 0.14	0.06 (-0.02, 0.14)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	35 (40.7%)	58 (61.7%)	0.66 (0.49, 0.89) 0.007	0.43 (0.23, 0.77) 0.005	-0.21 (-0.35, -0.07)
Thrombozytopenie	19 (22.1%)	32 (34.0%)	0.65 (0.40, 1.06) 0.082	0.55 (0.28, 1.07) 0.077	-0.12 (-0.25, 0.01)
Anämie	14 (16.3%)	36 (38.3%)	0.43 (0.25, 0.73) 0.002	0.31 (0.15, 0.64) 0.001	-0.22 (-0.35, -0.09)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SIMPLIFY-1 mSAF ^a SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^b		
	MMB	RUX	RR ^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	86	94			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	32 (37.2%)	27 (28.7%)	1.30 (0.85, 1.97) 0.23	1.47 (0.79, 2.75) 0.23	0.08 (-0.05, 0.22)
Husten	12 (14.0%)	9 (9.6%)	1.46 (0.65, 3.29) 0.36	1.53 (0.61, 3.84) 0.36	0.04 (-0.05, 0.14)
Dyspnoe	11 (12.8%)	8 (8.5%)	1.50 (0.63, 3.56) 0.35	1.58 (0.60, 4.13) 0.35	0.04 (-0.05, 0.13)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	27 (31.4%)	20 (21.3%)	1.48 (0.90, 2.43) 0.13	1.69 (0.86, 3.32) 0.12	0.10 (-0.03, 0.23)
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	22 (25.6%)	23 (24.5%)	1.05 (0.63, 1.73) 0.86	1.06 (0.54, 2.08) 0.86	0.01 (-0.12, 0.14)
Schmerzen in den Extremitäten	9 (10.5%)	5 (5.3%)	1.97 (0.69, 5.64) 0.21	2.08 (0.67, 6.47) 0.21	0.05 (-0.03, 0.13)
Untersuchungen	21 (24.4%)	19 (20.2%)	1.21 (0.70, 2.09) 0.50	1.28 (0.63, 2.58) 0.50	0.04 (-0.08, 0.16)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	20 (23.3%)	15 (16.0%)	1.46 (0.80, 2.66) 0.22	1.60 (0.76, 3.36) 0.22	0.07 (-0.04, 0.19)
Gefäßerkrankungen	18 (20.9%)	10 (10.6%)	1.97 (0.96, 4.02) 0.064	2.22 (0.96, 5.13) 0.061	0.10 (0.00, 0.21)
Hypotonie	12 (14.0%)	0	27.30 (1.64, 454.23) 0.021	31.71 (1.85, 544.40) 0.017	0.14 (0.06, 0.21)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	13 (15.1%)	9 (9.6%)	1.58 (0.71, 3.51) 0.26	1.68 (0.68, 4.16) 0.26	0.06 (-0.04, 0.15)
Herzerkrankungen	12 (14.0%)	8 (8.5%)	1.64 (0.70, 3.82) 0.25	1.74 (0.68, 4.49) 0.25	0.05 (-0.04, 0.15)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	12 (14.0%)	15 (16.0%)	0.87 (0.43, 1.76) 0.71	0.85 (0.38, 1.94) 0.71	-0.02 (-0.12, 0.08)

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mSAF</i> ^a SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^b		
	MMB	RUX	RR ^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	86	94			
Augenerkrankungen	10 (11.6%)	7 (7.4%)	1.56 (0.62, 3.92) 0.34	1.64 (0.59, 4.51) 0.34	0.04 (-0.04, 0.13)

a: Die mSAF-Population umfasst alle Patienten der Safety-Population mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline.
b: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt.
c: Ein relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu RUX.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
Quelle: [9] Tabelle: 3.0201

Die Studie SIMPLIFY-1 zeigt für den Endpunkt Anzahl an Patienten mit unerwünschtem Ereignis (Gesamtrate) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Für den Endpunkt Anzahl an Patienten mit unerwünschtem Ereignis (SOC und PT) zeigen die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystem sowie der PT Anämie einen signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Momelotinib und die PT Hypotonie und Übelkeit einen signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Momelotinib.

Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten**SIMPLIFY-2***Ergebnisse RCT-Phase (24 Wochen)*

Tabelle 4-110: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mSAF)

SIMPLIFY-2 <i>mSAF^a</i> SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert^b		
	MMB	BAT	RR^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	66	39			
Anzahl an Patienten mit unerwünschtem Ereignis (Gesamtrate)					
n (%)	66 (100.0%)	35 (89.7%)	1.12 (1.00, 1.25) 0.051	16.86 (0.88, 322.13) 0.061	0.11 (0.00, 0.21)
Anzahl an Patienten mit unerwünschtem Ereignis (SOC und PT)					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	40 (60.6%)	17 (43.6%)	1.39 (0.93, 2.09) 0.11	1.99 (0.89, 4.44) 0.093	0.17 (-0.03, 0.37)
Diarrhoe	21 (31.8%)	5 (12.8%)	2.48 (1.02, 6.05) 0.046	3.17 (1.09, 9.27) 0.035	0.19 (0.04, 0.34)
Übelkeit	12 (18.2%)	3 (7.7%)	2.36 (0.71, 7.86) 0.16	2.67 (0.70, 10.12) 0.15	0.10 (-0.02, 0.23)
Abdominalschmerzen	10 (15.2%)	5 (12.8%)	1.18 (0.44, 3.21) 0.74	1.21 (0.38, 3.85) 0.74	0.02 (-0.11, 0.16)
Dyspepsie	7 (10.6%)	0	8.96 (0.53, 152.64) 0.13	9.96 (0.55, 179.34) 0.12	0.10 (0.02, 0.18)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	34 (51.5%)	16 (41.0%)	1.26 (0.81, 1.96) 0.31	1.53 (0.69, 3.40) 0.30	0.10 (-0.09, 0.30)
Infektion der oberen Atemwege	7 (10.6%)	3 (7.7%)	1.38 (0.38, 5.03) 0.63	1.42 (0.35, 5.86) 0.62	0.03 (-0.08, 0.14)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	33 (50.0%)	20 (51.3%)	0.98 (0.66, 1.44) 0.90	0.95 (0.43, 2.10) 0.90	-0.01 (-0.21, 0.19)
Asthenie	13 (19.7%)	8 (20.5%)	0.96 (0.44, 2.11) 0.92	0.95 (0.35, 2.55) 0.92	-0.01 (-0.17, 0.15)

SIMPLIFY-2 mSAF ^a SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^b		
	MMB	BAT	RR ^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	66	39			
Fieber	11 (16.7%)	3 (7.7%)	2.17 (0.64, 7.29) 0.21	2.40 (0.63, 9.20) 0.20	0.09 (-0.03, 0.21)
Fatigue	10 (15.2%)	7 (17.9%)	0.84 (0.35, 2.04) 0.71	0.82 (0.28, 2.35) 0.71	-0.03 (-0.18, 0.12)
Peripheres Ödem	8 (12.1%)	5 (12.8%)	0.95 (0.33, 2.69) 0.92	0.94 (0.28, 3.10) 0.92	-0.01 (-0.14, 0.12)
Frühzeitiges Sättigungsgefühl	2 (3.0%)	4 (10.3%)	0.30 (0.06, 1.54) 0.15	0.27 (0.05, 1.57) 0.15	-0.07 (-0.18, 0.03)
Erkrankungen des Nervensystems	32 (48.5%)	8 (20.5%)	2.36 (1.21, 4.60) 0.011	3.65 (1.46, 9.11) 0.006	0.28 (0.10, 0.45)
Schwindelgefühl	11 (16.7%)	3 (7.7%)	2.17 (0.64, 7.29) 0.21	2.40 (0.63, 9.20) 0.20	0.09 (-0.03, 0.21)
Kopfschmerzen	8 (12.1%)	3 (7.7%)	1.58 (0.44, 5.59) 0.48	1.66 (0.41, 6.65) 0.48	0.04 (-0.07, 0.16)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystem	26 (39.4%)	16 (41.0%)	0.96 (0.59, 1.55) 0.87	0.93 (0.42, 2.09) 0.87	-0.02 (-0.21, 0.18)
Anämie	13 (19.7%)	10 (25.6%)	0.77 (0.37, 1.58) 0.47	0.71 (0.28, 1.82) 0.48	-0.06 (-0.23, 0.11)
Thrombozytopenie	11 (16.7%)	4 (10.3%)	1.63 (0.56, 4.76) 0.38	1.75 (0.52, 5.93) 0.37	0.06 (-0.07, 0.20)
Neutropenie	7 (10.6%)	1 (2.6%)	4.14 (0.53, 32.38) 0.18	4.51 (0.53, 38.11) 0.17	0.08 (-0.01, 0.17)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	25 (37.9%)	8 (20.5%)	1.85 (0.93, 3.68) 0.082	2.36 (0.94, 5.95) 0.068	0.17 (0.00, 0.35)
Vitamin B1-Mangel	7 (10.6%)	1 (2.6%)	4.14 (0.53, 32.38) 0.18	4.51 (0.53, 38.11) 0.17	0.08 (-0.01, 0.17)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SIMPLIFY-2 mSAF ^a SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^b		
	MMB	BAT	RR ^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	66	39			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	24 (36.4%)	13 (33.3%)	1.09 (0.63, 1.88) 0.76	1.14 (0.50, 2.63) 0.75	0.03 (-0.16, 0.22)
Husten	9 (13.6%)	4 (10.3%)	1.33 (0.44, 4.03) 0.61	1.38 (0.40, 4.83) 0.61	0.03 (-0.09, 0.16)
Dyspnoe	8 (12.1%)	6 (15.4%)	0.79 (0.30, 2.10) 0.63	0.76 (0.24, 2.38) 0.64	-0.03 (-0.17, 0.11)
Epistaxis	6 (9.1%)	5 (12.8%)	0.71 (0.23, 2.17) 0.55	0.68 (0.19, 2.40) 0.55	-0.04 (-0.16, 0.09)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	22 (33.3%)	11 (28.2%)	1.18 (0.64, 2.17) 0.59	1.27 (0.54, 3.02) 0.58	0.05 (-0.13, 0.23)
Pruritus	10 (15.2%)	3 (7.7%)	1.97 (0.58, 6.73) 0.28	2.14 (0.55, 8.32) 0.27	0.07 (-0.05, 0.19)
Hyperhidrose	2 (3.0%)	4 (10.3%)	0.30 (0.06, 1.54) 0.15	0.27 (0.05, 1.57) 0.15	-0.07 (-0.18, 0.03)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	21 (31.8%)	14 (35.9%)	0.89 (0.51, 1.53) 0.67	0.83 (0.36, 1.92) 0.67	-0.04 (-0.23, 0.15)
Arthralgie	8 (12.1%)	3 (7.7%)	1.58 (0.44, 5.59) 0.48	1.66 (0.41, 6.65) 0.48	0.04 (-0.07, 0.16)
Schmerzen in den Extremitäten	3 (4.5%)	4 (10.3%)	0.44 (0.10, 1.88) 0.27	0.42 (0.09, 1.97) 0.27	-0.06 (-0.16, 0.05)
Knochenschmerzen	2 (3.0%)	4 (10.3%)	0.30 (0.06, 1.54) 0.15	0.27 (0.05, 1.57) 0.15	-0.07 (-0.18, 0.03)
Untersuchungen	17 (25.8%)	3 (7.7%)	3.35 (1.05, 10.70) 0.041	4.16 (1.13, 15.29) 0.032	0.18 (0.05, 0.32)
Gewichtsverlust	7 (10.6%)	1 (2.6%)	4.14 (0.53, 32.38) 0.18	4.51 (0.53, 38.11) 0.17	0.08 (-0.01, 0.17)

<i>SIMPLIFY-2</i> <i>mSAF</i> ^a SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^b		
	MMB	BAT	RR ^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	66	39			
Gefäßerkrankungen	9 (13.6%)	2 (5.1%)	2.66 (0.61, 11.68) 0.20	2.92 (0.60, 14.28) 0.19	0.09 (-0.02, 0.19)
Herzerkrankungen	8 (12.1%)	5 (12.8%)	0.95 (0.33, 2.69) 0.92	0.94 (0.28, 3.10) 0.92	-0.01 (-0.14, 0.12)
Psychiatrische Erkrankungen	8 (12.1%)	5 (12.8%)	0.95 (0.33, 2.69) 0.92	0.94 (0.28, 3.10) 0.92	-0.01 (-0.14, 0.12)
Augenerkrankungen	7 (10.6%)	4 (10.3%)	1.03 (0.32, 3.31) 0.95	1.04 (0.28, 3.80) 0.95	0.00 (-0.12, 0.12)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (10.6%)	4 (10.3%)	1.03 (0.32, 3.31) 0.95	1.04 (0.28, 3.80) 0.95	0.00 (-0.12, 0.12)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	7 (10.6%)	4 (10.3%)	1.03 (0.32, 3.31) 0.95	1.04 (0.28, 3.80) 0.95	0.00 (-0.12, 0.12)

a: Die mSAF-Population umfasst alle Patienten der Safety-Population mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline.
b: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt.
c: Ein relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu BAT.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
Quelle: [9] Tabelle: 3.0901

Die Studie SIMPLIFY-2 zeigt bei der Gesamtrate der Anzahl an Patienten mit unerwünschtem Ereignis keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Bei der Anzahl an Patienten mit unerwünschtem Ereignis nach SOC und PT zeigt sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Momelotinib beim PT Diarrhoe und bei den SOC Erkrankungen des Nervensystems und Untersuchungen.

MOMENTUM*Ergebnisse RCT-Phase (24 Wochen)*

Tabelle 4-111: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MOMENTUM (RCT-Phase, Safety-Population)

MOMENTUM <i>Safety-Population</i> SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert^a		
	MMB	DAN	RR^b (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	130	65			
Anzahl an Patienten mit unerwünschtem Ereignis (Gesamtrate)					
n (%)	122 (93.8%)	62 (95.4%)	0.98 (0.92, 1.05) 0.65	0.74 (0.19, 2.88) 0.66	-0.02 (-0.08, 0.05)
Anzahl an Patienten mit unerwünschtem Ereignis (SOC und PT)					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystem	43 (33.1%)	21 (32.3%)	1.02 (0.67, 1.57) 0.91	1.04 (0.55, 1.95) 0.91	0.01 (-0.13, 0.15)
Anämie	15 (11.5%)	10 (15.4%)	0.75 (0.36, 1.58) 0.45	0.72 (0.30, 1.70) 0.45	-0.04 (-0.14, 0.07)
Thrombozytopenie	29 (22.3%)	7 (10.8%)	2.07 (0.96, 4.47) 0.064	2.38 (0.98, 5.77) 0.055	0.12 (0.01, 0.22)
Herzerkrankungen	12 (9.2%)	9 (13.8%)	0.67 (0.30, 1.50) 0.33	0.63 (0.25, 1.59) 0.33	-0.05 (-0.14, 0.05)
Augenerkrankungen	12 (9.2%)	4 (6.2%)	1.50 (0.50, 4.47) 0.47	1.55 (0.48, 5.01) 0.46	0.03 (-0.05, 0.11)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	72 (55.4%)	29 (44.6%)	1.24 (0.91, 1.70) 0.17	1.54 (0.85, 2.81) 0.16	0.11 (-0.04, 0.26)
Abdominalschmerzen	10 (7.7%)	6 (9.2%)	0.83 (0.32, 2.19) 0.71	0.82 (0.28, 2.36) 0.71	-0.02 (-0.10, 0.07)
Obstipation	11 (8.5%)	5 (7.7%)	1.10 (0.40, 3.03) 0.85	1.11 (0.37, 3.34) 0.85	0.01 (-0.07, 0.09)
Diarrhoe	29 (22.3%)	6 (9.2%)	2.42 (1.06, 5.53) 0.037	2.82 (1.11, 7.20) 0.030	0.13 (0.03, 0.23)
Übelkeit	21 (16.2%)	6 (9.2%)	1.75 (0.74, 4.12) 0.20	1.89 (0.72, 4.95) 0.19	0.07 (-0.03, 0.16)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MOMENTUM <i>Safety-Population</i> SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert^a		
	MMB	DAN	RR^b (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	130	65			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	50 (38.5%)	29 (44.6%)	0.86 (0.61, 1.22) 0.40	0.78 (0.42, 1.42) 0.41	-0.06 (-0.21, 0.09)
Asthenie	17 (13.1%)	6 (9.2%)	1.42 (0.59, 3.42) 0.44	1.48 (0.55, 3.95) 0.43	0.04 (-0.05, 0.13)
Fatigue	8 (6.2%)	7 (10.8%)	0.57 (0.22, 1.51) 0.26	0.54 (0.19, 1.57) 0.26	-0.05 (-0.13, 0.04)
Peripheres Ödem	10 (7.7%)	9 (13.8%)	0.56 (0.24, 1.30) 0.18	0.52 (0.20, 1.35) 0.18	-0.06 (-0.16, 0.03)
Fieber	12 (9.2%)	5 (7.7%)	1.20 (0.44, 3.26) 0.72	1.22 (0.41, 3.62) 0.72	0.02 (-0.07, 0.10)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	44 (33.8%)	23 (35.4%)	0.96 (0.64, 1.44) 0.83	0.93 (0.50, 1.75) 0.83	-0.02 (-0.16, 0.13)
COVID-19	12 (9.2%)	0	12.60 (0.76, 209.47) 0.077	13.82 (0.81, 237.18) 0.070	0.09 (0.03, 0.14)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	19 (14.6%)	10 (15.4%)	0.95 (0.47, 1.92) 0.89	0.94 (0.41, 2.16) 0.89	-0.01 (-0.11, 0.10)
Untersuchungen	41 (31.5%)	22 (33.8%)	0.93 (0.61, 1.42) 0.74	0.90 (0.48, 1.70) 0.75	-0.02 (-0.16, 0.12)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	10 (7.7%)	0	10.58 (0.63, 177.79) 0.10	11.41 (0.66, 197.93) 0.094	0.07 (0.02, 0.12)
Kreatinin im Blut erhöht	10 (7.7%)	10 (15.4%)	0.50 (0.22, 1.14) 0.099	0.46 (0.18, 1.16) 0.10	-0.08 (-0.18, 0.02)
Gewichtsverlust	14 (10.8%)	4 (6.2%)	1.75 (0.60, 5.10) 0.31	1.84 (0.58, 5.83) 0.30	0.05 (-0.03, 0.13)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	41 (31.5%)	28 (43.1%)	0.73 (0.50, 1.07) 0.11	0.61 (0.33, 1.13) 0.11	-0.12 (-0.26, 0.03)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MOMENTUM <i>Safety-Population</i> SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^a		
	MMB	DAN	RR^b (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	130	65			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	22 (16.9%)	11 (16.9%)	1.00 (0.52, 1.93) >0.999	1.00 (0.45, 2.21) >0.999	0.00 (-0.11, 0.11)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	8 (6.2%)	7 (10.8%)	0.57 (0.22, 1.51) 0.26	0.54 (0.19, 1.57) 0.26	-0.05 (-0.13, 0.04)
Erkrankungen des Nervensystems	42 (32.3%)	12 (18.5%)	1.75 (0.99, 3.09) 0.054	2.11 (1.02, 4.36) 0.044	0.14 (0.01, 0.26)
Psychiatrische Erkrankungen	9 (6.9%)	10 (15.4%)	0.45 (0.19, 1.05) 0.066	0.41 (0.16, 1.06) 0.067	-0.08 (-0.18, 0.01)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	16 (12.3%)	17 (26.2%)	0.47 (0.25, 0.87) 0.016	0.40 (0.19, 0.85) 0.017	-0.14 (-0.26, -0.02)
Akute Nierenschädigung	6 (4.6%)	8 (12.3%)	0.38 (0.14, 1.04) 0.058	0.34 (0.11, 1.04) 0.059	-0.08 (-0.16, 0.01)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	36 (27.7%)	20 (30.8%)	0.90 (0.57, 1.42) 0.65	0.86 (0.45, 1.65) 0.65	-0.03 (-0.17, 0.11)
Dyspnoe	10 (7.7%)	9 (13.8%)	0.56 (0.24, 1.30) 0.18	0.52 (0.20, 1.35) 0.18	-0.06 (-0.16, 0.03)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	30 (23.1%)	17 (26.2%)	0.88 (0.53, 1.48) 0.63	0.85 (0.43, 1.68) 0.64	-0.03 (-0.16, 0.10)
Pruritus	14 (10.8%)	7 (10.8%)	1.00 (0.42, 2.36) >0.999	1.00 (0.38, 2.61) >0.999	0.00 (-0.09, 0.09)
Gefäßerkrankungen	20 (15.4%)	11 (16.9%)	0.91 (0.46, 1.78) 0.78	0.89 (0.40, 2.00) 0.78	-0.02 (-0.13, 0.09)

a: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt.
b: Ein relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu DAN.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
Quelle: [9] Tabelle: 3.0201

Die Studie MOMENTUM zeigt bei der Gesamtrate der Anzahl an Patienten mit unerwünschtem Ereignis keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Bei der Anzahl an Patienten mit unerwünschtem Ereignis nach SOC und PT zeigt sich ein signifikanter Behandlungsunterschied in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege zugunsten von Momelotinib und im PT Diarrhoe ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Momelotinib.

4.3.1.3.1.4.2 Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad – RCT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

JAKi-naive Patienten

SIMPLIFY-1

Ergebnisse RCT-Phase (24 Wochen)

Tabelle 4-112: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad (\leq Grad 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mSAF)

SIMPLIFY-1 mSAF-Population ^a SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^b		
	MMB	RUX	RR ^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	86	94			
Anzahl an Patienten mit unerwünschtem Ereignis \leq Grad 2 (Gesamtrate)					
n (%)	77 (89.5%)	90 (95.7%)	0.94 (0.86, 1.02) 0.12	0.38 (0.11, 1.28) 0.12	-0.06 (-0.14, 0.01)
Anzahl an Patienten mit unerwünschtem Ereignis \leq Grad 2 (SOC und PT)					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	44 (51.2%)	36 (38.3%)	1.34 (0.96, 1.86) 0.085	1.69 (0.93, 3.05) 0.084	0.13 (-0.02, 0.27)
Übelkeit	19 (22.1%)	3 (3.2%)	6.92 (2.12, 22.57) 0.001	8.60 (2.45, 30.26) <0.001	0.19 (0.09, 0.28)
Diarrhoe	18 (20.9%)	18 (19.1%)	1.09 (0.61, 1.96) 0.77	1.12 (0.54, 2.32) 0.77	0.02 (-0.10, 0.13)
Obstipation	11 (12.8%)	6 (6.4%)	2.00 (0.77, 5.19) 0.15	2.15 (0.76, 6.09) 0.15	0.06 (-0.02, 0.15)
Abdominalschmerzen	9 (10.5%)	10 (10.6%)	0.98 (0.42, 2.31) 0.97	0.98 (0.38, 2.54) 0.97	0.00 (-0.09, 0.09)

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mSAF-Population</i> ^a SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^b		
	MMB	RUX	RR ^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	86	94			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	36 (41.9%)	45 (47.9%)	0.87 (0.63, 1.21) 0.42	0.78 (0.43, 1.41) 0.42	-0.06 (-0.21, 0.09)
Fatigue	13 (15.1%)	11 (11.7%)	1.29 (0.61, 2.73) 0.50	1.34 (0.57, 3.18) 0.50	0.03 (-0.07, 0.13)
Fieber	9 (10.5%)	10 (10.6%)	0.98 (0.42, 2.31) 0.97	0.98 (0.38, 2.54) 0.97	0.00 (-0.09, 0.09)
Erkrankungen des Nervensystems	36 (41.9%)	29 (30.9%)	1.36 (0.92, 2.01) 0.13	1.61 (0.87, 2.98) 0.13	0.11 (-0.03, 0.25)
Schwindelgefühl	15 (17.4%)	10 (10.6%)	1.64 (0.78, 3.45) 0.19	1.77 (0.75, 4.20) 0.19	0.07 (-0.03, 0.17)
Kopfschmerzen	10 (11.6%)	15 (16.0%)	0.73 (0.35, 1.53) 0.40	0.69 (0.29, 1.64) 0.40	-0.04 (-0.14, 0.06)
Periphere sensorische Neuropathie	10 (11.6%)	5 (5.3%)	2.19 (0.78, 6.14) 0.14	2.34 (0.77, 7.15) 0.14	0.06 (-0.02, 0.14)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	32 (37.2%)	44 (46.8%)	0.79 (0.56, 1.13) 0.20	0.67 (0.37, 1.22) 0.19	-0.10 (-0.24, 0.05)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	30 (34.9%)	25 (26.6%)	1.31 (0.84, 2.04) 0.23	1.48 (0.78, 2.80) 0.23	0.08 (-0.05, 0.22)
Husten	12 (14.0%)	9 (9.6%)	1.46 (0.65, 3.29) 0.36	1.53 (0.61, 3.84) 0.36	0.04 (-0.05, 0.14)
Dyspnoe	11 (12.8%)	7 (7.4%)	1.72 (0.70, 4.23) 0.24	1.82 (0.67, 4.94) 0.24	0.05 (-0.03, 0.14)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	26 (30.2%)	45 (47.9%)	0.63 (0.43, 0.93) 0.019	0.47 (0.26, 0.87) 0.016	-0.18 (-0.32, -0.04)
Thrombozytopenie	16 (18.6%)	28 (29.8%)	0.62 (0.36, 1.07) 0.088	0.54 (0.27, 1.09) 0.083	-0.11 (-0.24, 0.01)

SIMPLIFY-1 mSAF-Population ^a SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^b		
	MMB	RUX	RR ^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	86	94			
Anämie	8 (9.3%)	21 (22.3%)	0.42 (0.19, 0.89) 0.024	0.36 (0.15, 0.85) 0.021	-0.13 (-0.23, -0.03)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	21 (24.4%)	17 (18.1%)	1.35 (0.76, 2.38) 0.30	1.46 (0.71, 3.01) 0.30	0.06 (-0.06, 0.18)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	21 (24.4%)	23 (24.5%)	1.00 (0.60, 1.67) >0.99	1.00 (0.50, 1.97) >0.99	0.00 (-0.13, 0.13)
Schmerzen in den Extremitäten	9 (10.5%)	5 (5.3%)	1.97 (0.69, 5.64) 0.21	2.08 (0.67, 6.47) 0.21	0.05 (-0.03, 0.13)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	20 (23.3%)	14 (14.9%)	1.56 (0.84, 2.89) 0.16	1.73 (0.81, 3.69) 0.16	0.08 (-0.03, 0.20)
Untersuchungen	19 (22.1%)	19 (20.2%)	1.09 (0.62, 1.92) 0.76	1.12 (0.55, 2.29) 0.76	0.02 (-0.10, 0.14)
Gefäßerkrankungen	16 (18.6%)	5 (5.3%)	3.50 (1.34, 9.14) 0.011	4.07 (1.42, 11.65) 0.009	0.13 (0.04, 0.23)
Hypotonie	10 (11.6%)	0	22.93 (1.36, 385.53) 0.030	25.94 (1.50, 449.84) 0.025	0.12 (0.05, 0.19)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (12.8%)	14 (14.9%)	0.86 (0.41, 1.79) 0.68	0.84 (0.36, 1.96) 0.68	-0.02 (-0.12, 0.08)
Augenerkrankungen	10 (11.6%)	7 (7.4%)	1.56 (0.62, 3.92) 0.34	1.64 (0.59, 4.51) 0.34	0.04 (-0.04, 0.13)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (11.6%)	7 (7.4%)	1.56 (0.62, 3.92) 0.34	1.64 (0.59, 4.51) 0.34	0.04 (-0.04, 0.13)
Herzkrankungen	9 (10.5%)	6 (6.4%)	1.64 (0.61, 4.42) 0.33	1.71 (0.58, 5.03) 0.33	0.04 (-0.04, 0.12)

a: Die mSAF-Population umfasst alle Patienten der Safety-Population mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline.
b: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt.
c: Ein relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu RUX.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
Quelle: [9] Tabelle: 3.1801, 3.1701

Die Studie SIMPLIFY-1 zeigt bei der Gesamtrate der Anzahl an Patienten mit unerwünschtem Ereignis \leq Grad 2 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Bei der Anzahl an Patienten mit unerwünschtem Ereignis \leq Grad 2 nach SOC und PT zeigt sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Momelotinib in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystem sowie beim PT Anämie und ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Momelotinib im PT Übelkeit, in der SOC Gefäßerkrankungen und im PT Hypotonie.

Tabelle 4-113; Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad (\geq Grad 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mSAF)

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mSAF-Population</i> ^a SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^b		
	MMB	RUX	RR ^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	86	94			
Anzahl an Patienten mit unerwünschtem Ereignis \geq Grad 3 (Gesamtrate)					
n (%)	42 (48.8%)	52 (55.3%)	0.88 (0.67, 1.17) 0.39	0.77 (0.43, 1.39) 0.38	-0.06 (-0.21, 0.08)
Anzahl an Patienten mit unerwünschtem Ereignis \geq Grad 3 (SOC und PT)					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystem	19 (22.1%)	33 (35.1%)	0.63 (0.39, 1.02) 0.060	0.52 (0.27, 1.02) 0.056	-0.13 (-0.26, 0.00)
Anämie	10 (11.6%)	26 (27.7%)	0.42 (0.22, 0.82) 0.011	0.34 (0.15, 0.77) 0.009	-0.16 (-0.27, -0.05)
Thrombozytopenie	9 (10.5%)	6 (6.4%)	1.64 (0.61, 4.42) 0.33	1.71 (0.58, 5.03) 0.33	0.04 (-0.04, 0.12)
Neutropenie	3 (3.5%)	7 (7.4%)	0.47 (0.13, 1.75) 0.26	0.45 (0.11, 1.80) 0.26	-0.04 (-0.11, 0.03)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (12.8%)	6 (6.4%)	2.00 (0.77, 5.19) 0.15	2.15 (0.76, 6.09) 0.15	0.06 (-0.02, 0.15)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8 (9.3%)	4 (4.3%)	2.19 (0.68, 7.00) 0.19	2.31 (0.67, 7.96) 0.19	0.05 (-0.02, 0.12)
Herzerkrankungen	6 (7.0%)	4 (4.3%)	1.64 (0.48, 5.61) 0.43	1.69 (0.46, 6.20) 0.43	0.03 (-0.04, 0.09)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (7.0%)	4 (4.3%)	1.64 (0.48, 5.61) 0.43	1.69 (0.46, 6.20) 0.43	0.03 (-0.04, 0.09)

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mSAF-Population</i> ^a SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^b		
	MMB	RUX	RR ^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	86	94			
Untersuchungen	5 (5.8%)	3 (3.2%)	1.82 (0.45, 7.40) 0.40	1.87 (0.43, 8.08) 0.40	0.03 (-0.03, 0.09)
Gefäßerkrankungen	3 (3.5%)	5 (5.3%)	0.66 (0.16, 2.66) 0.56	0.64 (0.15, 2.78) 0.55	-0.02 (-0.08, 0.04)

a: Die mSAF-Population umfasst alle Patienten der Safety-Population mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline.
b: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt.
c: Ein relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu RUX.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
Quelle: [9] Tabelle 3.0301

Die Studie SIMPLIFY-1 zeigt bei der Gesamtrate der Anzahl an Patienten mit unerwünschtem Ereignis \geq Grad 3 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Bei der Anzahl an Patienten mit unerwünschtem Ereignis \geq Grad 3 nach SOC und PT zeigt sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Momelotinib beim PT Anämie.

Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten**SIMPLIFY-2***Ergebnisse RCT-Phase (24 Wochen)*Tabelle 4-114: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad (\leq Grad 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mSAF)

SIMPLIFY-2 <i>mSAF-Population^a</i> SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert^b		
	MMB	BAT	RR^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	66	39			
Anzahl an Patienten mit unerwünschtem Ereignis \leq Grad 2 (Gesamtrate)					
n (%)	64 (97.0%)	34 (87.2%)	1.11 (0.98, 1.26) 0.10	4.71 (0.87, 25.55) 0.073	0.10 (-0.01, 0.21)
Anzahl an Patienten mit unerwünschtem Ereignis \leq Grad 2 (SOC und PT)					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	39 (59.1%)	16 (41.0%)	1.44 (0.94, 2.21) 0.094	2.08 (0.93, 4.64) 0.075	0.18 (-0.01, 0.38)
Diarrhoe	20 (30.3%)	5 (12.8%)	2.36 (0.96, 5.79) 0.060	2.96 (1.01, 8.67) 0.048	0.17 (0.02, 0.33)
Übelkeit	12 (18.2%)	2 (5.1%)	3.55 (0.84, 15.02) 0.086	4.11 (0.87, 19.45) 0.075	0.13 (0.01, 0.25)
Abdominalschmerzen	9 (13.6%)	3 (7.7%)	1.77 (0.51, 6.16) 0.37	1.89 (0.48, 7.47) 0.36	0.06 (-0.06, 0.18)
Dyspepsie	7 (10.6%)	0	8.96 (0.53, 152.64) 0.13	9.96 (0.55, 179.34) 0.12	0.10 (0.02, 0.18)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	32 (48.5%)	20 (51.3%)	0.95 (0.64, 1.40) 0.78	0.89 (0.40, 1.97) 0.78	-0.03 (-0.23, 0.17)
Asthenie	11 (16.7%)	8 (20.5%)	0.81 (0.36, 1.85) 0.62	0.78 (0.28, 2.13) 0.62	-0.04 (-0.19, 0.12)
Fatigue	10 (15.2%)	7 (17.9%)	0.84 (0.35, 2.04) 0.71	0.82 (0.28, 2.35) 0.71	-0.03 (-0.18, 0.12)
Fieber	10 (15.2%)	3 (7.7%)	1.97 (0.58, 6.73) 0.28	2.14 (0.55, 8.32) 0.27	0.07 (-0.05, 0.19)

<i>SIMPLIFY-2</i> <i>mSAF-Population</i> ^a SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^b		
	MMB	BAT	RR ^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	66	39			
Peripheres Ödem	8 (12.1%)	5 (12.8%)	0.95 (0.33, 2.69) 0.92	0.94 (0.28, 3.10) 0.92	-0.01 (-0.14, 0.12)
Frühzeitiges Sättigungsgefühl	2 (3.0%)	4 (10.3%)	0.30 (0.06, 1.54) 0.15	0.27 (0.05, 1.57) 0.15	-0.07 (-0.18, 0.03)
Erkrankungen des Nervensystems	32 (48.5%)	7 (17.9%)	2.70 (1.32, 5.53) 0.006	4.30 (1.66, 11.12) 0.003	0.31 (0.13, 0.48)
Schwindelgefühl	11 (16.7%)	3 (7.7%)	2.17 (0.64, 7.29) 0.21	2.40 (0.63, 9.20) 0.20	0.09 (-0.03, 0.21)
Kopfschmerzen	8 (12.1%)	2 (5.1%)	2.36 (0.53, 10.57) 0.26	2.55 (0.51, 12.68) 0.25	0.07 (-0.03, 0.17)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	30 (45.5%)	14 (35.9%)	1.27 (0.77, 2.08) 0.35	1.49 (0.66, 3.36) 0.34	0.10 (-0.10, 0.29)
Infektion der oberen Atemwege	7 (10.6%)	3 (7.7%)	1.38 (0.38, 5.03) 0.63	1.42 (0.35, 5.86) 0.62	0.03 (-0.08, 0.14)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	23 (34.8%)	6 (15.4%)	2.27 (1.01, 5.07) 0.047	2.94 (1.08, 8.05) 0.036	0.19 (0.03, 0.36)
Vitamin B1-Mangel	7 (10.6%)	1 (2.6%)	4.14 (0.53, 32.38) 0.18	4.51 (0.53, 38.11) 0.17	0.08 (-0.01, 0.17)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	22 (33.3%)	11 (28.2%)	1.18 (0.64, 2.17) 0.59	1.27 (0.54, 3.02) 0.58	0.05 (-0.13, 0.23)
Pruritus	10 (15.2%)	3 (7.7%)	1.97 (0.58, 6.73) 0.28	2.14 (0.55, 8.32) 0.27	0.07 (-0.05, 0.19)
Hyperhidrose	2 (3.0%)	4 (10.3%)	0.30 (0.06, 1.54) 0.15	0.27 (0.05, 1.57) 0.15	-0.07 (-0.18, 0.03)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	21 (31.8%)	14 (35.9%)	0.89 (0.51, 1.53) 0.67	0.83 (0.36, 1.92) 0.67	-0.04 (-0.23, 0.15)
Arthralgie	8 (12.1%)	3 (7.7%)	1.58 (0.44, 5.59) 0.48	1.66 (0.41, 6.65) 0.48	0.04 (-0.07, 0.16)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SIMPLIFY-2 mSAF-Population ^a SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^b		
	MMB	BAT	RR ^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	66	39			
Schmerzen in den Extremitäten	3 (4.5%)	4 (10.3%)	0.44 (0.10, 1.88) 0.27	0.42 (0.09, 1.97) 0.27	-0.06 (-0.16, 0.05)
Knochenschmerzen	2 (3.0%)	4 (10.3%)	0.30 (0.06, 1.54) 0.15	0.27 (0.05, 1.57) 0.15	-0.07 (-0.18, 0.03)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	21 (31.8%)	13 (33.3%)	0.95 (0.54, 1.68) 0.87	0.93 (0.40, 2.17) 0.87	-0.02 (-0.20, 0.17)
Husten	9 (13.6%)	4 (10.3%)	1.33 (0.44, 4.03) 0.61	1.38 (0.40, 4.83) 0.61	0.03 (-0.09, 0.16)
Dyspnoe	7 (10.6%)	6 (15.4%)	0.69 (0.25, 1.90) 0.47	0.65 (0.20, 2.10) 0.47	-0.05 (-0.18, 0.09)
Epistaxis	6 (9.1%)	5 (12.8%)	0.71 (0.23, 2.17) 0.55	0.68 (0.19, 2.40) 0.55	-0.04 (-0.16, 0.09)
Untersuchungen	17 (25.8%)	3 (7.7%)	3.35 (1.05, 10.70) 0.041	4.16 (1.13, 15.29) 0.032	0.18 (0.05, 0.32)
Gewichtsverlust	7 (10.6%)	1 (2.6%)	4.14 (0.53, 32.38) 0.18	4.51 (0.53, 38.11) 0.17	0.08 (-0.01, 0.17)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystem	16 (24.2%)	6 (15.4%)	1.58 (0.67, 3.69) 0.29	1.76 (0.62, 4.96) 0.28	0.09 (-0.06, 0.24)
Psychiatrische Erkrankungen	8 (12.1%)	5 (12.8%)	0.95 (0.33, 2.69) 0.92	0.94 (0.28, 3.10) 0.92	-0.01 (-0.14, 0.12)
Augenerkrankungen	7 (10.6%)	4 (10.3%)	1.03 (0.32, 3.31) 0.95	1.04 (0.28, 3.80) 0.95	0.00 (-0.12, 0.12)
Gefäßerkrankungen	7 (10.6%)	1 (2.6%)	4.14 (0.53, 32.38) 0.18	4.51 (0.53, 38.11) 0.17	0.08 (-0.01, 0.17)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (9.1%)	4 (10.3%)	0.89 (0.27, 2.95) 0.84	0.88 (0.23, 3.32) 0.84	-0.01 (-0.13, 0.11)

a: Die mSAF-Population umfasst alle Patienten der Safety-Population mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline.
b: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt.

<i>SIMPLIFY-2</i> <i>mSAF-Population</i> ^a SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^b		
	MMB	BAT	RR ^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	66	39			
c: Ein relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu BAT. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [9] Tabelle: 3.1101, 3.1001					

Die Studie SIMPLIFY-2 zeigt bei der Gesamtrate der Anzahl an Patienten mit unerwünschtem Ereignis \leq Grad 2 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Bei der Anzahl an Patienten mit unerwünschtem Ereignis \leq Grad 2 nach SOC und PT zeigt sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Momelotinib in den SOC Erkrankungen des Nervensystems, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und Untersuchungen. In den einzelnen PT zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-115: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad (\geq Grad 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mSAF)

<i>SIMPLIFY-2</i> <i>mSAF-Population</i> ^a SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^b		
	MMB	BAT	RR ^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	66	39			
Anzahl an Patienten mit unerwünschtem Ereignis \geq Grad 3 (Gesamtrate)					
n (%)	40 (60.6%)	18 (46.2%)	1.31 (0.89, 1.94) 0.17	1.79 (0.81, 3.99) 0.15	0.14 (-0.05, 0.34)
Anzahl an Patienten mit unerwünschtem Ereignis \geq Grad 3 (SOC und PT)					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystem	18 (27.3%)	12 (30.8%)	0.89 (0.48, 1.64) 0.70	0.84 (0.35, 2.01) 0.70	-0.03 (-0.22, 0.15)
Anämie	12 (18.2%)	9 (23.1%)	0.79 (0.37, 1.70) 0.54	0.74 (0.28, 1.96) 0.55	-0.05 (-0.21, 0.11)
Thrombozytopenie	6 (9.1%)	2 (5.1%)	1.77 (0.38, 8.36) 0.47	1.85 (0.35, 9.65) 0.47	0.04 (-0.06, 0.14)
Neutropenie	5 (7.6%)	1 (2.6%)	2.95 (0.36, 24.38) 0.31	3.11 (0.35, 27.69) 0.31	0.05 (-0.03, 0.13)

SIMPLIFY-2 mSAF-Population ^a SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^b		
	MMB	BAT	RR ^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	66	39			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (13.6%)	4 (10.3%)	1.33 (0.44, 4.03) 0.61	1.38 (0.40, 4.83) 0.61	0.03 (-0.09, 0.16)
Sepsis	3 (4.5%)	2 (5.1%)	0.89 (0.15, 5.07) 0.89	0.88 (0.14, 5.52) 0.89	-0.01 (-0.09, 0.08)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (12.1%)	1 (2.6%)	4.73 (0.61, 36.39) 0.14	5.24 (0.63, 43.61) 0.13	0.10 (0.00, 0.19)
Asthenie	4 (6.1%)	1 (2.6%)	2.36 (0.27, 20.40) 0.43	2.45 (0.26, 22.76) 0.43	0.03 (-0.04, 0.11)
Herzerkrankungen	6 (9.1%)	2 (5.1%)	1.77 (0.38, 8.36) 0.47	1.85 (0.35, 9.65) 0.47	0.04 (-0.06, 0.14)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (7.6%)	3 (7.7%)	0.98 (0.25, 3.90) 0.98	0.98 (0.22, 4.36) 0.98	0.00 (-0.11, 0.10)
Abdominalschmerzen	1 (1.5%)	3 (7.7%)	0.20 (0.02, 1.83) 0.15	0.18 (0.02, 1.84) 0.15	-0.06 (-0.15, 0.03)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (7.6%)	4 (10.3%)	0.74 (0.21, 2.59) 0.64	0.72 (0.18, 2.85) 0.64	-0.03 (-0.14, 0.09)
Eisenüberladung	0	2 (5.1%)	0.12 (0.01, 2.42) 0.17	0.11 (0.01, 2.41) 0.16	-0.06 (-0.13, 0.02)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (7.6%)	1 (2.6%)	2.95 (0.36, 24.38) 0.31	3.11 (0.35, 27.69) 0.31	0.05 (-0.03, 0.13)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (3.0%)	3 (7.7%)	0.39 (0.07, 2.26) 0.30	0.38 (0.06, 2.35) 0.29	-0.05 (-0.14, 0.05)
<p>a: Die mSAF-Population umfasst alle Patienten der Safety-Population mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline. b: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt. c: Ein relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu BAT. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [9] Tabelle: 3.1201</p>					

Bei der Gesamtrate der Anzahl an Patienten mit unerwünschtem Ereignis \geq Grad 3 und in den einzelnen SOC und PT zeigt die Studie SIMPLIFY-2 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

MOMENTUM

Ergebnisse RCT-Phase (24 Wochen)

Tabelle 4-116: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad (\leq Grad 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MOMENTUM (RCT-Phase, Safety-Population)

MOMENTUM <i>Safety-Population</i> SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^a		
	MMB	DAN	RR ^b (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	130	65			
Anzahl an Patienten mit unerwünschtem Ereignis \leq Grad 2 (Gesamtrate)					
n (%)	117 (90.0%)	61 (93.8%)	0.96 (0.88, 1.04) 0.33	0.59 (0.18, 1.89) 0.37	-0.04 (-0.12, 0.04)
Anzahl an Patienten mit unerwünschtem Ereignis \leq Grad 2 (SOC und PT)					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	23 (17.7%)	8 (12.3%)	1.44 (0.68, 3.04) 0.34	1.53 (0.64, 3.64) 0.33	0.05 (-0.05, 0.16)
Thrombozytopenie	15 (11.5%)	2 (3.1%)	3.75 (0.88, 15.91) 0.073	4.11 (0.91, 18.54) 0.066	0.08 (0.02, 0.15)
Herzerkrankungen	10 (7.7%)	7 (10.8%)	0.71 (0.28, 1.79) 0.47	0.69 (0.25, 1.91) 0.47	-0.03 (-0.12, 0.06)
Augenerkrankungen	12 (9.2%)	3 (4.6%)	2.00 (0.58, 6.84) 0.27	2.10 (0.57, 7.73) 0.26	0.05 (-0.03, 0.12)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	69 (53.1%)	25 (38.5%)	1.38 (0.98, 1.95) 0.069	1.81 (0.99, 3.32) 0.055	0.15 (0.00, 0.29)
Obstipation	11 (8.5%)	5 (7.7%)	1.10 (0.40, 3.03) 0.85	1.11 (0.37, 3.34) 0.85	0.01 (-0.07, 0.09)
Diarrhoe	29 (22.3%)	5 (7.7%)	2.90 (1.18, 7.14) 0.021	3.45 (1.27, 9.38) 0.015	0.15 (0.05, 0.24)
Übelkeit	19 (14.6%)	4 (6.2%)	2.38 (0.84, 6.69) 0.10	2.61 (0.85, 8.02) 0.094	0.08 (0.00, 0.17)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MOMENTUM <i>Safety-Population</i> SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^a		
	MMB	DAN	RR ^b (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	130	65			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	45 (34.6%)	27 (41.5%)	0.83 (0.57, 1.21) 0.34	0.75 (0.40, 1.37) 0.35	-0.07 (-0.21, 0.08)
Asthenie	17 (13.1%)	6 (9.2%)	1.42 (0.59, 3.42) 0.44	1.48 (0.55, 3.95) 0.43	0.04 (-0.05, 0.13)
Peripheres Ödem	8 (6.2%)	9 (13.8%)	0.44 (0.18, 1.10) 0.079	0.41 (0.15, 1.11) 0.080	-0.08 (-0.17, 0.02)
Fieber	10 (7.7%)	5 (7.7%)	1.00 (0.36, 2.81) >0.999	1.00 (0.33, 3.06) >0.999	0.00 (-0.08, 0.08)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	33 (25.4%)	17 (26.2%)	0.97 (0.59, 1.61) 0.91	0.96 (0.49, 1.90) 0.91	-0.01 (-0.14, 0.12)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	18 (13.8%)	8 (12.3%)	1.13 (0.52, 2.45) 0.77	1.15 (0.47, 2.79) 0.77	0.02 (-0.08, 0.11)
Untersuchungen	40 (30.8%)	17 (26.2%)	1.18 (0.73, 1.91) 0.51	1.25 (0.64, 2.44) 0.50	0.05 (-0.09, 0.18)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	10 (7.7%)	0	10.58 (0.63, 177.79) 0.10	11.41 (0.66, 197.93) 0.094	0.07 (0.02, 0.12)
Kreatinin im Blut erhöht	9 (6.9%)	9 (13.8%)	0.50 (0.21, 1.20) 0.12	0.46 (0.17, 1.23) 0.12	-0.07 (-0.16, 0.03)
Gewichtsverlust	14 (10.8%)	4 (6.2%)	1.75 (0.60, 5.10) 0.31	1.84 (0.58, 5.83) 0.30	0.05 (-0.03, 0.13)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	37 (28.5%)	22 (33.8%)	0.84 (0.54, 1.30) 0.44	0.78 (0.41, 1.47) 0.44	-0.05 (-0.19, 0.08)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	22 (16.9%)	11 (16.9%)	1.00 (0.52, 1.93) >0.999	1.00 (0.45, 2.21) >0.999	0.00 (-0.11, 0.11)
Erkrankungen des Nervensystems	37 (28.5%)	11 (16.9%)	1.68 (0.92, 3.08) 0.091	1.95 (0.92, 4.14) 0.081	0.12 (0.00, 0.24)

MOMENTUM <i>Safety-Population</i> SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert^a		
	MMB	DAN	RR^b (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	130	65			
Psychiatrische Erkrankungen	9 (6.9%)	9 (13.8%)	0.50 (0.21, 1.20) 0.12	0.46 (0.17, 1.23) 0.12	-0.07 (-0.16, 0.03)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	13 (10.0%)	10 (15.4%)	0.65 (0.30, 1.40) 0.27	0.61 (0.25, 1.48) 0.28	-0.05 (-0.16, 0.05)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	35 (26.9%)	20 (30.8%)	0.88 (0.55, 1.39) 0.57	0.83 (0.43, 1.59) 0.57	-0.04 (-0.17, 0.10)
Dyspnoe	8 (6.2%)	9 (13.8%)	0.44 (0.18, 1.10) 0.079	0.41 (0.15, 1.11) 0.080	-0.08 (-0.17, 0.02)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	28 (21.5%)	17 (26.2%)	0.82 (0.49, 1.39) 0.47	0.78 (0.39, 1.55) 0.47	-0.05 (-0.17, 0.08)
Pruritus	12 (9.2%)	7 (10.8%)	0.86 (0.35, 2.07) 0.73	0.84 (0.32, 2.25) 0.73	-0.02 (-0.11, 0.07)
Gefäßerkrankungen	14 (10.8%)	8 (12.3%)	0.88 (0.39, 1.98) 0.75	0.86 (0.34, 2.17) 0.75	-0.02 (-0.11, 0.08)
<p>a: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt.</p> <p>b: Ein relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu DAN.</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: [9] Tabelle: 3.0501</p>					

Die Studie MOMENTUM zeigt bei der Gesamtrate der Anzahl an Patienten mit unerwünschtem Ereignis \leq Grad 2 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Bei der Anzahl an Patienten mit unerwünschtem Ereignis nach SOC und PT zeigt sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Momelotinib beim PT Diarrhoe.

Tabelle 4-117: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad (\geq Grad 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MOMENTUM (RCT-Phase, Safety-Population)

<i>MOMENTUM</i> Safety-Population SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^a		
	MMB	DAN	RR ^b (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	130	65			
Anzahl an Patienten mit unerwünschtem Ereignis (\geq Grad 3) (Gesamtrate)					
n (%)	70 (53.8%)	42 (64.6%)	0.83 (0.66, 1.06) 0.14	0.64 (0.35, 1.18) 0.15	-0.11 (-0.25, 0.04)
Anzahl an Patienten mit unerwünschtem Ereignis (\geq Grad 3) (SOC und PT)					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystem	34 (26.2%)	16 (24.6%)	1.06 (0.64, 1.78) 0.82	1.08 (0.55, 2.16) 0.82	0.02 (-0.11, 0.14)
Anämie	10 (7.7%)	7 (10.8%)	0.71 (0.28, 1.79) 0.47	0.69 (0.25, 1.91) 0.47	-0.03 (-0.12, 0.06)
Thrombozytopenie	22 (16.9%)	5 (7.7%)	2.20 (0.87, 5.54) 0.095	2.44 (0.88, 6.79) 0.086	0.09 (0.00, 0.18)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (7.7%)	7 (10.8%)	0.71 (0.28, 1.79) 0.47	0.69 (0.25, 1.91) 0.47	-0.03 (-0.12, 0.06)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (6.9%)	8 (12.3%)	0.56 (0.23, 1.39) 0.21	0.53 (0.19, 1.45) 0.21	-0.05 (-0.14, 0.04)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	20 (15.4%)	11 (16.9%)	0.91 (0.46, 1.78) 0.78	0.89 (0.40, 2.00) 0.78	-0.02 (-0.13, 0.09)
Pneumonie	3 (2.3%)	6 (9.2%)	0.25 (0.06, 0.97) 0.045	0.23 (0.06, 0.96) 0.044	-0.07 (-0.14, 0.01)
Untersuchungen	15 (11.5%)	11 (16.9%)	0.68 (0.33, 1.40) 0.30	0.64 (0.28, 1.49) 0.30	-0.05 (-0.16, 0.05)
Thrombozytenzahl vermindert	7 (5.4%)	3 (4.6%)	1.17 (0.31, 4.36) 0.82	1.18 (0.29, 4.71) 0.82	0.01 (-0.06, 0.07)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	9 (6.9%)	10 (15.4%)	0.45 (0.19, 1.05) 0.066	0.41 (0.16, 1.06) 0.067	-0.08 (-0.18, 0.01)

<i>MOMENTUM</i> <i>Safety-Population</i> SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^a		
	MMB	DAN	RR ^b (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	130	65			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (4.6%)	9 (13.8%)	0.33 (0.12, 0.90) 0.029	0.30 (0.10, 0.89) 0.029	-0.09 (-0.18, 0.00)
Akute Nierenschädigung	4 (3.1%)	6 (9.2%)	0.33 (0.10, 1.14) 0.080	0.31 (0.08, 1.15) 0.080	-0.06 (-0.14, 0.01)
Gefäßerkrankungen	8 (6.2%)	3 (4.6%)	1.33 (0.37, 4.86) 0.66	1.36 (0.35, 5.29) 0.66	0.02 (-0.05, 0.08)
<p>a: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt. b: Ein relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu DAN. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [9] Tabelle: 3.0401</p>					

Die Studie MOMENTUM zeigt bei der Gesamtrate der Anzahl an Patienten mit unerwünschtem Ereignis \geq Grad 3 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Bei der Anzahl an Patienten mit unerwünschtem Ereignis nach SOC und PT zeigt sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Momelotinib bei der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie beim PT Pneumonie.

4.3.1.3.1.4.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

JAKi-naive Patienten**SIMPLIFY-1**

Ergebnisse RCT-Phase (24 Wochen)

Tabelle 4-118: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mSAF)

SIMPLIFY-1 mSAF-Population ^a SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^b		
	MMB	RUX	RR ^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	86	94			
Anzahl an Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (Gesamtrate)					
n (%)	26 (30.2%)	23 (24.5%)	1.24 (0.77, 1.99) 0.39	1.34 (0.69, 2.58) 0.39	0.06 (-0.07, 0.19)
Anzahl an Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SOC und PT)					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (9.3%)	6 (6.4%)	1.46 (0.53, 4.03) 0.47	1.50 (0.50, 4.53) 0.47	0.03 (-0.05, 0.11)
Herzerkrankungen	6 (7.0%)	4 (4.3%)	1.64 (0.48, 5.61) 0.43	1.69 (0.46, 6.20) 0.43	0.03 (-0.04, 0.09)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystem	3 (3.5%)	6 (6.4%)	0.55 (0.14, 2.12) 0.38	0.53 (0.13, 2.19) 0.38	-0.03 (-0.09, 0.03)
Anämie	3 (3.5%)	5 (5.3%)	0.66 (0.16, 2.66) 0.56	0.64 (0.15, 2.78) 0.55	-0.02 (-0.08, 0.04)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (3.5%)	5 (5.3%)	0.66 (0.16, 2.66) 0.56	0.64 (0.15, 2.78) 0.55	-0.02 (-0.08, 0.04)
<p>a: Die mSAF-Population umfasst alle Patienten der Safety-Population mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline. b: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt. c: Ein relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu RUX. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [9] Tabelle: 3.1901</p>					

Bei der Gesamtrate der Anzahl an Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis und in den einzelnen SOC und PT zeigt die Studie SIMPLIFY-1 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten

SIMPLIFY-2

Ergebnisse RCT-Phase (24 Wochen)

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mSAF)

SIMPLIFY-2 mSAF-Population ^a SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^b		
	MMB	BAT	RR ^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	66	39			
Anzahl an Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (Gesamtrate)					
n (%)	23 (34.8%)	9 (23.1%)	1.51 (0.78, 2.93) 0.22	1.78 (0.72, 4.39) 0.21	0.12 (-0.06, 0.29)
Anzahl an Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SOC und PT)					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (12.1%)	5 (12.8%)	0.95 (0.33, 2.69) 0.92	0.94 (0.28, 3.10) 0.92	-0.01 (-0.14, 0.12)
Sepsis	2 (3.0%)	2 (5.1%)	0.59 (0.09, 4.03) 0.59	0.58 (0.08, 4.28) 0.59	-0.02 (-0.10, 0.06)
Herzerkrankungen	5 (7.6%)	1 (2.6%)	2.95 (0.36, 24.38) 0.31	3.11 (0.35, 27.69) 0.31	0.05 (-0.03, 0.13)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (7.6%)	2 (5.1%)	1.48 (0.30, 7.25) 0.63	1.52 (0.28, 8.22) 0.63	0.02 (-0.07, 0.12)
Abdominalschmerzen	0	2 (5.1%)	0.12 (0.01, 2.42) 0.17	0.11 (0.01, 2.41) 0.16	-0.06 (-0.13, 0.02)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (6.1%)	1 (2.6%)	2.36 (0.27, 20.40) 0.43	2.45 (0.26, 22.76) 0.43	0.03 (-0.04, 0.11)
<p>a: Die mSAF-Population umfasst alle Patienten der Safety-Population mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline. b: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt. c: Ein relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu BAT. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [9] Tabelle: 3.3501</p>					

Die Studie SIMPLIFY-2 zeigt bei der Gesamtrate der Anzahl an Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis und in den einzelnen SOC und PT keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

MOMENTUM

Ergebnisse RCT-Phase (24 Wochen)

Tabelle 4-120: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MOMENTUM (RCT-Phase, Safety-Population)

MOMENTUM <i>Safety-Population</i>	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert^a		
	MMB	DAN	RR^b (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
SOC					
PT					
N	130	65			
Anzahl an Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (Gesamtrate)					
n (%)	45 (34.6%)	26 (40.0%)	0.87 (0.59, 1.27) 0.46	0.79 (0.43, 1.47) 0.46	-0.05 (-0.20, 0.09)
Anzahl an Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SOC und PT)					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystem	9 (6.9%)	6 (9.2%)	0.75 (0.28, 2.02) 0.57	0.73 (0.25, 2.15) 0.57	-0.02 (-0.11, 0.06)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (5.4%)	0	7.56 (0.44, 130.31) 0.16	7.96 (0.45, 141.49) 0.16	0.05 (0.00, 0.09)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (4.6%)	5 (7.7%)	0.60 (0.19, 1.89) 0.38	0.58 (0.17, 1.98) 0.38	-0.03 (-0.10, 0.04)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	20 (15.4%)	11 (16.9%)	0.91 (0.46, 1.78) 0.78	0.89 (0.40, 2.00) 0.78	-0.02 (-0.13, 0.09)
Pneumonie	3 (2.3%)	6 (9.2%)	0.25 (0.06, 0.97) 0.045	0.23 (0.06, 0.96) 0.044	-0.07 (-0.14, 0.01)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	6 (4.6%)	4 (6.2%)	0.75 (0.22, 2.56) 0.65	0.74 (0.20, 2.71) 0.65	-0.02 (-0.08, 0.05)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (4.6%)	4 (6.2%)	0.75 (0.22, 2.56) 0.65	0.74 (0.20, 2.71) 0.65	-0.02 (-0.08, 0.05)
a: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt.					
b: Ein relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu DAN.					
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					
Quelle: [9] Tabelle: 3.0301					

Die Studie MOMENTUM zeigt bei der Gesamtrate der Anzahl an Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Bei der Anzahl an Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis nach SOC und PT zeigt sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Momelotinib beim PT Pneumonie.

4.3.1.3.1.4.4 Therapieabbruch der randomisierten Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse – RCT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch der randomisierten Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

JAKi-naive Patienten

SIMPLIFY-1

Ergebnisse RCT-Phase (24 Wochen)

Tabelle 4-121: Ergebnisse für Therapieabbrüche der randomisierten Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mSAF)

<i>SIMPLIFY-1</i> mSAF-Population ^a SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^b		
	MMB	RUX	RR ^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	86	94			
Anzahl an Patienten mit Therapieabbruch der randomisierten Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate)					
n (%)	17 (19.8%)	5 (5.3%)	3.72 (1.43, 9.64) 0.007	4.39 (1.54, 12.48) 0.006	0.14 (0.05, 0.24)
a: Die mSAF-Population umfasst alle Patienten der Safety-Population mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline. b: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt. c: Ein relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu RUX. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [9] Tabelle 3.0101					

Die Studie SIMPLIFY-1 zeigt für den Endpunkt Therapieabbrüche der randomisierten Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) einen signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Momelotinib. In der Studie SIMPLIFY-1 brachen 17 (19,8%) in den Momelotinib-Arm randomisierte Patienten der bewertungsrelevanten Studienpopulation die Behandlung während der doppelblinden Behandlungsphase aufgrund unerwünschter Ereignisse ab, im Ruxolitinib-Arm waren es 5 Patienten (5.3%) (RR=3.72 (1.43,

9.64); $p=0.007$). Es ist anzumerken, dass gemäß Studienprotokoll die Dosis von Momelotinib und Ruxolitinib beim Auftreten von UE schrittweise reduziert oder ausgeschlichen und abgesetzt werden konnte - hierbei konnte die Dosis von Ruxolitinib häufiger angepasst werden, bevor die Behandlung unterbrochen werden musste oder ein Therapieabbruch erfolgte. In der Studienpopulation der Studie SIMPLIFY-1 wurde bei mehr als doppelt so vielen Patienten, die in den Ruxolitinib-Arm randomisiert wurden, als bei Patienten, die mit Momelotinib behandelt wurden, die Dosis der Studienmedikation reduziert oder die Therapie unterbrochen (56.0% versus 26.2%) [5]. Die im Studienprotokoll festgelegten Bestimmungen zur Dosismodifikation könnten somit zu einem höheren Anteil an Dosisreduktionen im Ruxolitinib-Arm und in der Folge geringeren Anteil an Therapieabbrüchen unter Therapie mit Ruxolitinib geführt haben.

Nachfolgend sind die unerwünschten Ereignisse, die in der RCT-Phase zum Therapieabbruch führten, deskriptiv nach SOC und PT dargestellt (Tabelle 4-122).

Tabelle 4-122: Ergebnisse für Therapieabbruch der randomisierten Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (deskriptiv) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mSAF)

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mSAF-Population</i> ^a	Behandlungsarm	
	MMB	RUX
SOC		
PT		
N	86	94
Anzahl an Patienten mit Therapieabbruch der randomisierten Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystem	3 (3.5%)	3 (3.2%)
Thrombozytopenie	2 (2.3%)	3 (3.2%)
Splenomegalie	1 (1.2%)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (3.5%)	1 (1.1%)
Abdominalschmerzen	1 (1.2%)	0
Diarrhoe	1 (1.2%)	0
Übelkeit	1 (1.2%)	0
Erbrechen	1 (1.2%)	0
Subileus	0	1 (1.1%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (3.5%)	0
Unwohlsein	2 (2.3%)	0
Plötzlicher Tod	1 (1.2%)	0
Gefäßerkrankungen	3 (3.5%)	0
Hypotonie	2 (2.3%)	0
Flush	1 (1.2%)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SIMPLIFY-1 mSAF-Population^a SOC PT	Behandlungsarm	
	MMB	RUX
N	86	94
Anzahl an Patienten mit Therapieabbruch der randomisierten Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (2.3%)	1 (1.1%)
Escherichia-Sepsis	1 (1.2%)	0
Pneumonie durch Bakterien	1 (1.2%)	0
Pneumonie	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
Marginalzonen-Lymphom der Milz	1 (1.2%)	0
Gebärmutterkrebs	1 (1.2%)	0
Mantelzell-Lymphom Rezidiv	0	1 (1.1%)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (2.3%)	0
Schwindelgefühl	2 (2.3%)	0
Parästhesie	1 (1.2%)	0
Herzerkrankungen	1 (1.2%)	0
Herzinsuffizienz	1 (1.2%)	0
Untersuchungen	1 (1.2%)	0
Elektrokardiogramm QT verlängert	1 (1.2%)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (1.2%)	0
Hypoxie	1 (1.2%)	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0	1 (1.1%)
Akute Nierenschädigung	0	1 (1.1%)
Hämaturie	0	1 (1.1%)
<p>Bei der Studie SIMPLIFY-1 wurden für einen Patienten im Mometotinib-Arm zwei Therapieabbrüche aufgrund von UE protokolliert. Aufgrund des PT „Alaninaminotransferase erhöht“ wurde die Ruxolitinib-Placebotherapie abgesetzt und die Dosis von Mometotinib reduziert. Im weiteren Verlauf der Studie wurde die Mometotinib-Therapie durch das PT „Abdominalschmerz“ abgesetzt. In Tabelle 4-122 sind die Therapieabbrüche der Mometotinib-Therapie und der Ruxolitinib-Therapie dargestellt und nicht die der jeweiligen Placebo-Therapien, um die Darstellung der Therapieabbrüche des bewertungsrelevanten Arzneimittels darzustellen. Eine ausführliche Darstellung der Therapieabbrüche findet sich in Anhang 4-I.</p> <p>a: Die mSAF-Population umfasst alle Patienten der Safety-Population mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: [9] Tabelle: 3.0501</p>		

Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten**SIMPLIFY-2***Ergebnisse RCT-Phase (24 Wochen)*

Tabelle 4-123: Ergebnisse für Therapieabbruch der randomisierten Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mSAF)

SIMPLIFY-2 <i>mSAF-Population^a</i> SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert^b		
	MMB	BAT	RR^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	66	39			
Anzahl an Patienten mit Therapieabbruch der randomisierten Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate)					
n (%)	14 (21.2%)	1 (2.6%)	8.27 (1.13, 60.51) 0.037	10.23 (1.29, 81.20) 0.028	0.19 (0.08, 0.30)
<p>a: Die mSAF-Population umfasst alle Patienten der Safety-Population mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline. b: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt. c: Ein relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu BAT. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [9] Tabelle 3.0201</p>					

Die Studie SIMPLIFY-2 zeigt für den Endpunkt Therapieabbruch der randomisierten Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Momelotinib. In der Studie SIMPLIFY-2 brachen im Momelotinib-Arm 14 Patienten (21.2%) die Behandlung ab, im BAT-Arm war es 1 Patient (2.6%) (RR=8.27 (1.13, 60.51); p=0.037). Es ist anzumerken, dass gemäß des Studiendesigns von SIMPLIFY-2 im BAT-Arm möglich war, die Therapie während der Behandlungsphase jederzeit zu ändern - dadurch konnte durch den Prüfarzt, beispielsweise wenn unerwünschte Ereignisse aufgetreten sind, die Behandlung im Vergleichsarm auf ein anderes Behandlungsschema und einen anderen Wirkstoff umgestellt werden, ohne, dass die BAT-Therapie abgebrochen werden musste.

Nachfolgend sind die unerwünschten Ereignisse, die in der RCT-Phase zum Therapieabbruch führten, deskriptiv nach SOC und PT dargestellt (Tabelle 4-124).

Tabelle 4-124: Ergebnisse für Therapieabbruch der randomisierten Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (deskriptiv) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mSAF)

<i>SIMPLIFY-2</i> <i>mSAF-Population</i> ^a SOC PT	Behandlungsarm	
	MMB	BAT
N	66	39
Anzahl an Patienten mit Therapieabbruch der randomisierten Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystem	4 (6.1%)	1 (2.6%)
Thrombozytopenie	3 (4.5%)	0
Splenomegalie	1 (1.5%)	0
Hämolytische Anämie	0	1 (2.6%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (3.0%)	0
Abdominalschmerzen	1 (1.5%)	0
Schmerzen im Oberbauch	1 (1.5%)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (3.0%)	0
Pneumonie	1 (1.5%)	0
Sepsis	1 (1.5%)	0
Infektion der oberen Atemwege	1 (1.5%)	0
Untersuchungen	2 (3.0%)	0
Kreatinin im Blut erhöht	1 (1.5%)	0
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (1.5%)	0
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (3.0%)	0
Akute myeloische Leukämie	1 (1.5%)	0
Leukämie	1 (1.5%)	0
Herzerkrankungen	1 (1.5%)	0
Vorhofflimmern	1 (1.5%)	0
Herzinsuffizienz	1 (1.5%)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1.5%)	0
Progression einer Erkrankung	1 (1.5%)	0
Erkrankungen des Nervensystems	1 (1.5%)	0
Periphere sensorische Neuropathie	1 (1.5%)	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (1.5%)	0
Nierenversagen	1 (1.5%)	0

<i>SIMPLIFY-2</i> <i>mSAF-Population</i> ^a SOC PT	Behandlungsarm	
	MMB	BAT
N	66	39

a: Die mSAF-Population umfasst alle Patienten der Safety-Population mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
Quelle: [9] Tabelle: 3.1301

MOMENTUM*Ergebnisse RCT-Phase (24 Wochen)*

Tabelle 4-125: Ergebnisse für Therapieabbruch der randomisierten Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MOMENTUM (RCT-Phase, Safety-Population)

<i>MOMENTUM</i> <i>Safety-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^b		
	MMB	DAN	RR ^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD ^c (unadjustiert)
N	130	65			
Therapieabbruch der randomisierten Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate)					
n (%)	23 (17.7%)	15 (23.1%)	0.77 (0.43, 1.37) 0.37	0.72 (0.34, 1.49) 0.37	-0.05 (-0.18, 0.07)

a: Die Safety-Population umfasst alle Patienten der ITT-Population, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.
b: Die p-Werte wurden mit einem Z-Test ermittelt.
c: Ein relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu DAN.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
Quelle: [9] Tabelle 3.0101

Die Studie MOMENTUM zeigt für den Endpunkt Therapieabbruch der randomisierten Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Nachfolgend sind Ereignisse, die in der RCT-Phase zum Therapieabbruch führten, deskriptiv nach SOC und PT dargestellt (Tabelle 4-126).

Tabelle 4-126: Ergebnisse für Therapieabbruch der randomisierten Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (deskriptiv) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MOMENTUM (RCT-Phase, Safety-Population)

MOMENTUM <i>Safety-Population</i> ^a SOC PT	Behandlungsarm	
	MMB	DAN
N	130	65
Therapieabbruch der randomisierten Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse (SOC und PT), n (%)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystem	5 (3.8%)	4 (6.2%)
Anämie	1 (0.8%)	2 (3.1%)
Leukopenie	1 (0.8%)	0 (0.0%)
Neutropenie	0 (0.0%)	1 (1.5%)
Thrombose der Milzvene	1 (0.8%)	0 (0.0%)
Splenomegalie	0 (0.0%)	1 (1.5%)
Thrombozytopenie	2 (1.5%)	0 (0.0%)
Herzerkrankungen	0 (0.0%)	1 (1.5%)
Stenose der Koronararterie	0 (0.0%)	1 (1.5%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (2.3%)	0 (0.0%)
Hämoperitoneum	1 (0.8%)	0 (0.0%)
Übelkeit	1 (0.8%)	0 (0.0%)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	1 (0.8%)	0 (0.0%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (1.5%)	2 (3.1%)
Brustkorbschmerz	0 (0.0%)	1 (1.5%)
Tod	0 (0.0%)	1 (1.5%)
Fatigue	1 (0.8%)	0 (0.0%)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1 (0.8%)	0 (0.0%)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0.8%)	1 (1.5%)
Ikterus	0 (0.0%)	1 (1.5%)
Pfortaderthrombose	1 (0.8%)	0 (0.0%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (3.8%)	0 (0.0%)
COVID-19	1 (0.8%)	0 (0.0%)
COVID-19-Lungenentzündung	2 (1.5%)	0 (0.0%)
Orale Candidose	1 (0.8%)	0 (0.0%)
Pneumonie	1 (0.8%)	0 (0.0%)

MOMENTUM <i>Safety-Population^a</i> SOC PT	Behandlungsarm	
	MMB	DAN
N	130	65
Therapieabbruch der randomisierten Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse (SOC und PT), n (%)		
Untersuchungen	3 (2.3%)	2 (3.1%)
Alaninaminotransferase erhöht	0 (0.0%)	1 (1.5%)
Aspartataminotransferase erhöht	0 (0.0%)	1 (1.5%)
Kreatinin im Blut erhöht	1 (0.8%)	1 (1.5%)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (0.8%)	0 (0.0%)
Thrombozytenzahl vermindert	1 (0.8%)	0 (0.0%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0.8%)	0 (0.0%)
Appetit vermindert	1 (0.8%)	0 (0.0%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0.0%)	1 (1.5%)
Gelenkschwellung	0 (0.0%)	1 (1.5%)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	5 (3.8%)	3 (4.6%)
Akute myeloische Leukämie	2 (1.5%)	1 (1.5%)
Malignes Melanom mit Metastasen	1 (0.8%)	0 (0.0%)
Myelofibrose	1 (0.8%)	0 (0.0%)
Transformation zu einer akuten myeloischen Leukämie	1 (0.8%)	2 (3.1%)
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0.0%)	1 (1.5%)
Apoplektischer Insult	0 (0.0%)	1 (1.5%)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0.8%)	0 (0.0%)
Akute Nierenschädigung	1 (0.8%)	0 (0.0%)
Gefäßerkrankungen	2 (1.5%)	0 (0.0%)
Kreislaufkollaps	1 (0.8%)	0 (0.0%)
Hämorrhagischer Schock	1 (0.8%)	0 (0.0%)
a: Die Safety-Population umfasst alle Patienten der ITT-Population, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [40] Tabelle 14.3.1.10		

4.3.1.3.1.4.5 UESI – RCT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt UESI der randomisierten Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

JAKi-naive Patienten**SIMPLIFY-1**

Ergebnisse RCT-Phase (24 Wochen)

Tabelle 4-127: Ergebnisse für UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mSAF)

SIMPLIFY-1 mSAF-Population^a UESI Kategorie	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert^b		
	MMB	RUX	RR^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	86	94			
Anzahl an Patienten mit UESI (Gesamtrate)					
Gesamtrate UESI (jeglicher Schweregrad)	79 (91.9%)	88 (93.6%)	0.98 (0.90, 1.07) 0.65	0.77 (0.25, 2.39) 0.65	-0.02 (-0.09, 0.06)
Gesamtrate UESI ≤ Grad 2	76 (88.4%)	87 (92.6%)	0.95 (0.87, 1.05) 0.34	0.61 (0.22, 1.69) 0.34	-0.04 (-0.13, 0.04)
Gesamtrate UESI ≥ Grad 3	33 (38.4%)	26 (27.7%)	1.39 (0.91, 2.12) 0.13	1.63 (0.87, 3.05) 0.13	0.11 (-0.03, 0.24)
Gesamtrate schwerwiegende UESI	24 (27.9%)	19 (20.2%)	1.38 (0.82, 2.34) 0.23	1.53 (0.77, 3.04) 0.23	0.08 (-0.05, 0.20)
Anzahl an Patienten mit einzelnen UESI					
Periphere Neuropathie (SMQ)^d					
Gesamtrate periphere Neuropathie (SMQ)	10 (11.6%)	5 (5.3%)	2.19 (0.78, 6.14) 0.14	2.34 (0.77, 7.15) 0.14	0.06 (-0.02, 0.14)
Gesamtrate periphere Neuropathie (SMQ) ≤ Grad 2	10 (11.6%)	5 (5.3%)	2.19 (0.78, 6.14) 0.14	2.34 (0.77, 7.15) 0.14	0.06 (-0.02, 0.14)
Periphere Neuropathie (SMQ), die zum Abbruch der Studienmedikation führen^e					
Gesamtrate periphere Neuropathie (SMQ), die zum Abbruch der Studienmedikation führen	0	0	NE	NE	NE

SIMPLIFY-1 mSAF-Population^a UESI Kategorie	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert^b		
	MMB	RUX	RR^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	86	94			
Nicht-hämatologische Ereignisse MST					
Gesamtrate nicht-hämatologische Ereignisse MST	79 (91.9%)	88 (93.6%)	0.98 (0.90, 1.07) 0.65	0.77 (0.25, 2.39) 0.65	-0.02 (-0.09, 0.06)
Gesamtrate nicht-hämatologische Ereignisse MST ≤ Grad 2	76 (88.4%)	87 (92.6%)	0.95 (0.87, 1.05) 0.34	0.61 (0.22, 1.69) 0.34	-0.04 (-0.13, 0.04)
Gesamtrate nicht-hämatologische Ereignisse MST ≥ Grad 3	33 (38.4%)	26 (27.7%)	1.39 (0.91, 2.12) 0.13	1.63 (0.87, 3.05) 0.13	0.11 (-0.03, 0.24)
Gesamtrate nicht-hämatologische Ereignisse MST (schwerwiegend)	24 (27.9%)	19 (20.2%)	1.38 (0.82, 2.34) 0.23	1.53 (0.77, 3.04) 0.23	0.08 (-0.05, 0.20)
Katarakt MST^d					
Gesamtrate Katarakt MST	3 (3.5%)	1 (1.1%)	3.28 (0.35, 30.93) 0.30	3.36 (0.34, 32.95) 0.30	0.02 (-0.02, 0.07)
Gesamtrate Katarakt MST ≤ Grad 2	3 (3.5%)	1 (1.1%)	3.28 (0.35, 30.93) 0.30	3.36 (0.34, 32.95) 0.30	0.02 (-0.02, 0.07)
Effekt der ersten Dosis					
Gesamtrate Effekt der ersten Dosis	5 (5.8%)	1 (1.1%)	5.47 (0.65, 45.85) 0.12	5.74 (0.66, 50.16) 0.11	0.05 (-0.01, 0.10)
Gesamtrate Effekt der ersten Dosis ≤ Grad 2	4 (4.7%)	1 (1.1%)	4.37 (0.50, 38.36) 0.18	4.54 (0.50, 41.41) 0.18	0.04 (-0.01, 0.08)
Gesamtrate Effekt der ersten Dosis ≥ Grad 3	1 (1.2%)	0	3.28 (0.14, 79.36) 0.47	3.32 (0.13, 82.49) 0.46	0.01 (-0.02, 0.04)
Gesamtrate Effekt der ersten Dosis (schwerwiegend)	1 (1.2%)	0	3.28 (0.14, 79.36) 0.47	3.32 (0.13, 82.49) 0.46	0.01 (-0.02, 0.04)
<p>a: Die mSAF-Population umfasst alle Patienten der Safety-Population mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline.</p> <p>b: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt.</p> <p>c: Ein relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu RUX.</p> <p>d: Für diesen Endpunkt gibt es für die Gesamtrate UESI ≥ Grad 3 und die Gesamtrate schwerwiegende UESI keine Ereignisse zu berichten.</p> <p>e: Es sind die Ereignisse der peripheren Neuropathie (SMQ) dargestellt, die zum Abbruch der Studienmedikation mit MMB führen. Für die UESI, die zum Abbruch der Studienmedikation mit RUX führen, sind keine Daten zu berichten (s. Tabelle 3.4701 [9]). Es sind für diese Auswertung keine Daten für UESI nach Schweregrad oder schwerwiegende UESI vorhanden.</p>					

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mSAF-Population</i> ^a UESI Kategorie	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^b		
	MMB	RUX	RR ^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	86	94			
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [9] Tabelle 3.2501, 3.2701, 3.2601, 3.2801, 3.3901, 3.4001, 3.4101, 3.4201, 3.4301, 3.4501, 3.4401, 3.4601, 3.3501, 3.3701, 3.3601, 3.3801, 3.3401, 3.4701, 3.3001, 3.3201, 3.3101, 3.3301					

Die Studie SIMPLIFY-1 zeigt für den Endpunkt UESI keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten

SIMPLIFY-2

Ergebnisse RCT-Phase (24 Wochen)

Tabelle 4-128: Ergebnisse für UESI der randomisierten Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mSAF)

<i>SIMPLIFY-2</i> <i>mSAF-Population</i> ^a UESI Kategorie	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^b		
	MMB	BAT	RR ^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	66	39			
Anzahl an Patienten mit UESI (Gesamtrate)					
Gesamtrate UESI (jeglicher Schweregrad)	65 (98.5%)	34 (87.2%)	1.13 (1.00, 1.28) 0.054	9.56 (1.07, 85.14) 0.043	0.11 (0.00, 0.22)
Gesamtrate UESI ≤ Grad 2	64 (97.0%)	34 (87.2%)	1.11 (0.98, 1.26) 0.10	4.71 (0.87, 25.55) 0.073	0.10 (-0.01, 0.21)
Gesamtrate UESI ≥ Grad 3	30 (45.5%)	14 (35.9%)	1.27 (0.77, 2.08) 0.35	1.49 (0.66, 3.36) 0.34	0.10 (-0.10, 0.29)
Gesamtrate schwerwiegende UESI	21 (31.8%)	9 (23.1%)	1.38 (0.70, 2.70) 0.35	1.56 (0.63, 3.85) 0.34	0.09 (-0.09, 0.26)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SIMPLIFY-2 <i>mSAF-Population</i> ^a UESI Kategorie	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert^b		
	MMB	BAT	RR^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	66	39			
Anzahl an Patienten mit einzelnen UESI					
Periphere Neuropathie (SMQ)^d					
Gesamtrate periphere Neuropathie (SMQ)	7 (10.6%)	0	8.96 (0.53, 152.64) 0.13	9.96 (0.55, 179.34) 0.12	0.10 (0.02, 0.18)
Gesamtrate periphere Neuropathie (SMQ) ≤ Grad 2	7 (10.6%)	0	8.96 (0.53, 152.64) 0.13	9.96 (0.55, 179.34) 0.12	0.10 (0.02, 0.18)
Periphere Neuropathie (SMQ), die zum Abbruch der Studienmedikation führen^d					
Gesamtrate periphere Neuropathie (SMQ), die zum Abbruch der Studienmedikation führen	1 (1.5%)	0	1.79 (0.07, 42.92) 0.72	1.81 (0.07, 45.50) 0.72	0.01 (-0.04, 0.06)
Gesamtrate periphere Neuropathie (SMQ), die zum Abbruch der Studienmedikation führen ≤ Grad 2	1 (1.5%)	0	1.79 (0.07, 42.92) 0.72	1.81 (0.07, 45.50) 0.72	0.01 (-0.04, 0.06)
Nicht-hämatologische Ereignisse MST					
Gesamtrate nicht-hämatologische Ereignisse MST	65 (98.5%)	34 (87.2%)	1.13 (1.00, 1.28) 0.054	9.56 (1.07, 85.14) 0.043	0.11 (0.00, 0.22)
Gesamtrate nicht-hämatologische Ereignisse MST ≤ Grad 2	64 (97.0%)	34 (87.2%)	1.11 (0.98, 1.26) 0.10	4.71 (0.87, 25.55) 0.073	0.10 (-0.01, 0.21)
Gesamtrate nicht-hämatologische Ereignisse MST ≥ Grad 3	30 (45.5%)	14 (35.9%)	1.27 (0.77, 2.08) 0.35	1.49 (0.66, 3.36) 0.34	0.10 (-0.10, 0.29)
Gesamtrate nicht-hämatologische Ereignisse MST (schwerwiegend)	21 (31.8%)	9 (23.1%)	1.38 (0.70, 2.70) 0.35	1.56 (0.63, 3.85) 0.34	0.09 (-0.09, 0.26)
Katarakt MST^d					
Gesamtrate Katarakt MST	3 (4.5%)	0	4.18 (0.22, 78.83) 0.34	4.35 (0.22, 86.57) 0.33	0.04 (-0.02, 0.10)
Gesamtrate Katarakt MST ≤ Grad 2	3 (4.5%)	0	4.18 (0.22, 78.83) 0.34	4.35 (0.22, 86.57) 0.33	0.04 (-0.02, 0.10)

SIMPLIFY-2 <i>mSAF-Population</i> ^a UESI Kategorie	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^b		
	MMB	BAT	RR ^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	66	39			
Effekt der ersten Dosis ^d					
Gesamtrate Effekt der ersten Dosis	1 (1.5%)	0	1.79 (0.07, 42.92) 0.72	1.81 (0.07, 45.50) 0.72	0.01 (-0.04, 0.06)
Gesamtrate Effekt der ersten Dosis ≤ Grad 2	1 (1.5%)	0	1.79 (0.07, 42.92) 0.72	1.81 (0.07, 45.50) 0.72	0.01 (-0.04, 0.06)
<p>a: Die mSAF-Population umfasst alle Patienten der Safety-Population mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline.</p> <p>b: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt.</p> <p>c: Ein relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu BAT.</p> <p>d: Für diesen Endpunkt gibt es für die Gesamtrate UESI ≥ Grad 3 und die Gesamtrate schwerwiegende UESI keine Ereignisse zu berichten.</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: [9] Tabelle 3.3801, 3.3901, 3.4001, 3.4101, 3.2601, 3.2701, 3.2801, 3.2901, 3.3001, 3.3201, 3.3101, 3.3301, 3.2201, 3.2401, 3.2301, 3.2501, 3.1801, 3.2001, 3.1901, 3.2101, 3.1401, 3.1601, 3.1501, 3.1701</p>					

Die Studie SIMPLIFY-2 zeigt für den Endpunkt UESI keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind in Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulation (Studie MOMENTUM) bzw. Studienteilpopulation (Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2) ist durch das Anwendungsgebiet abgedeckt.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁷

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Innerhalb von Modul 4 A werden Analysen für die, in der nachfolgenden Tabelle 4-129 dargestellten, potenziellen Effektmodifikatoren gemäß den Vorgaben des G-BA vorgelegt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5).

Weitere Subgruppenanalysen waren in den SAP der Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 für spezifische Endpunkte prädefiniert und werden ergänzend im Anhang 4-G dargestellt.

Alle Auswertungen für die MOMENTUM-Studie erfolgen auf Basis der ITT- bzw. Safety-Population - die Ergebnisse sind dem CSR der Studie MOMENTUM zu entnehmen [8; 40].

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-129: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Region	IPSS 3/ DIPSS 3- Level Risiko zu Baseline	IPSS 2/ DIPSS 2- Level Risiko zu Baseline	Anämie- Level zu Baseline	Diagnose zu Baseline	TSS zu Baseline	Milzvolumen zu Baseline
Gesamtüberleben									
SIMPLIFY-1	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SIMPLIFY-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Leukämische Transformation									
SIMPLIFY-1	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SIMPLIFY-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Milz- und Symptomansprechen ^a									
SIMPLIFY-1	●	●	●	○	●	●	●	●	●
SIMPLIFY-2	●	●	○	○	●	●	●	●	●
Transfusionsbezogene Endpunkte ^b									
SIMPLIFY-1	●	●	●	○	●	●	●	●	●
SIMPLIFY-2	●	●	○	○	●	●	●	●	●
PGIC									
SIMPLIFY-1	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SIMPLIFY-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EQ 5D-VAS									
SIMPLIFY-1	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SIMPLIFY-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SF-36 v2									
SIMPLIFY-1	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SIMPLIFY-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Region	IPSS 3/ DIPSS 3- Level Risiko zu Baseline	IPSS 2/ DIPSS 2- Level Risiko zu Baseline	Anämie- Level zu Baseline	Diagnose zu Baseline	TSS zu Baseline	Milzvolumen zu Baseline
Sicherheit ^c									
SIMPLIFY-1	●	●	○	○	○	○	○	○	○
SIMPLIFY-2	●	●	○	○	○	○	○	○	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse.</p> <p>a: Beinhaltet die Endpunkte Milzansprechen, Symptomansprechen (MPN-SAF, mMPN-SAF TSS, MFSAF v4.0 TSS) und das Symptom „Fatigue“.</p> <p>b: Beinhaltet die Endpunkte Transfusionsunabhängigkeit, Transfusionsabhängigkeit und Sonstige transfusionsbezogene Analysen.</p> <p>c: Sicherheit beinhaltet die Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad), UE nach SOC und PT, Gesamtrate UE nach Schweregrad (≤ Grad 2, ≥ Grad 3), UE nach Schweregrad (≤ Grad 2, ≥ Grad 3) nach SOC und PT, Gesamtrate SUE, SUE nach SOC und PT, Therapieabbruch aufgrund von UE, Therapieabbruch wegen UE (nach SOC und PT) sowie bei den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 UESI, UESI nach Schweregrad (≤ Grad 2, ≥ Grad 3) und schwerwiegende UESI (jeweils Gesamtraten und Einzelereignisse)</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt</p>									

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-130 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

4.3.1.3.2.1 Ergebnisse der Interaktionsterme – RCT

Eine Analyse zu potenziellen Effektmodifikatoren ist nur sinnvoll, wenn die Gesamtpopulation groß genug ist, um diese zu identifizieren. Gemäß den Anforderungen für Subgruppenanalysen (siehe 4.3.1.3.2) sind diese nur durchzuführen, wenn die resultierenden Subgruppenkategorien (unabhängig vom Behandlungsarm) jeweils mindestens 10 Patienten umfassen. Zudem sind Subgruppenanalysen für binäre Ereignisse je Subgruppenkategorie nur dann durchzuführen, wenn in mindestens einer der Subgruppen (unabhängig vom Behandlungsarm) mindestens 10 Patienten mit dem Ereignis vorhanden sind.

In den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 4-130 und Tabelle 4-131) sind die Ergebnisse der Interaktionsterme für die o. g. Subgruppenanalysen dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-130: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie SIMPLIFY-1

SIMPLIFY-1 Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	IPSS 3-Level Risiko zu Baseline	IPSS 2-Level Risiko zu Baseline	Anämie-Level zu Baseline	Diagnose zu Baseline	TSS zu Baseline	Milz-volumen zu Baseline
Mortalität^a									
Gesamtüberleben	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Morbidität^{a, b}									
<i>Leukämische Transformation</i>									
Zeit bis zur leukämischen Transformation	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<i>Milz- und Symptomansprechen</i>									
Milzansprechrates zu Woche 24	p=0.40	p=0.34	p=0.49	NA	p=0.61	p=0.29	p=0.36	p=0.041	p=0.28
Responderanalyse MPN-SAF Mean Symptom Score zu Woche 24 (Verbesserung, 15%-Kriterium)	p=0.73	p=0.43	p=0.58	NA	p=0.48	p=0.45	p=0.58	p=0.18	p=0.66
Responderanalyse Symptomansprechen mittels TSS zu Woche 24 (Verbesserung, 50%-Kriterium)	p=0.67	p=0.25	p=0.37	NA	p=0.10	p=0.53	p=0.36	p=0.28	p=0.30
Zeit bis zum Symptomansprechen mittels TSS (Verbesserung, 50%-Kriterium)	p=0.64	p=0.89	p=0.22	NA	p=0.28	p=0.64	p=0.77	p=0.85	p=0.15
Responderanalyse	p=0.28*	p=0.89*	p=0.29*	NA	p=0.20*	p=0.71*	p=0.32*	p=0.21*	p=0.58*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SIMPLIFY-1 Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	IPSS 3- Level Risiko zu Baseline	IPSS 2- Level Risiko zu Baseline	Anämie- Level zu Baseline	Diagnose zu Baseline	TSS zu Baseline	Milz- volumen zu Baseline
BFI zu Woche 24 (Verbesserung, 15%-Kriterium)									
Responderanalyse BFI zu Woche 24 (Verschlechterung, 15%-Kriterium)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Responderanalyse BFI Fatigue Score zu Woche 24 (Verbesserung, 15%-Kriterium)	p=0.62	p=0.52	p=0.78	NA	p=0.69	p=0.50	p=0.30	p=0.022	p=0.95
Responderanalyse BFI Fatigue Score zu Woche 24 (Verschlechterung, 15%-Kriterium)	NA	NA	NA	NA	NA	p=0.21	NA	NA	NA
Responderanalyse BFI Interferenz Score zu Woche 24 (Verbesserung, 15%-Kriterium)	p=0.71*	p=0.56*	p=0.18*	NA	p=0.31*	p=0.56*	NE	p=0.18*	p=0.43*
Responderanalyse BFI Interferenz Score zu Woche 24 (Verschlechterung, 15%-Kriterium)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<i>Transfusionsbezogene Endpunkte</i>									
Anteil an Patienten ohne RBC- Transfusion und	p=0.099	p=0.70	p=0.86	NA	p=0.67	p=0.97	p=0.21	p=0.42	p=0.15

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SIMPLIFY-1 Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	IPSS 3- Level Risiko zu Baseline	IPSS 2- Level Risiko zu Baseline	Anämie- Level zu Baseline	Diagnose zu Baseline	TSS zu Baseline	Milz- volumen zu Baseline
ohne Hb-Wert <8 g/dl für 24 Wochen (während der RCT- Phase)									
Anteil an Patienten ohne RBC- Transfusion für 24 Wochen (während der RCT- Phase)	p=0.034	p=0.37	p=0.92	NA	p=0.74	p=0.83	p=0.11	p=0.56	p=0.32
Anteil an Patienten mit RBC- Transfusionsun- abhängigkeit zu Woche 24	p=0.19	p=0.48	p=0.70	NA	p=0.78	p=0.95	p=0.045	p=0.58	p=0.042
Zeit bis zur RBC- Transfusionsun- abhängigkeit	p=0.27	p=0.18	p=0.56	NA	p=0.96	p=0.87	p=0.17	p=0.61	p=0.010
Anteil an Patienten mit RBC- Transfusions- abhängigkeit zu Woche 24	p=0.95	p=0.95	p=0.22	NA	p=0.25	p=0.59	p=0.69	p=0.84	p=0.059
Zeit bis zur ersten RBC-Transfusion ^c	p=0.074	p=0.69	p=0.94	NA	p=0.48	p=0.18	p=0.16	p=0.77	p=0.076
<i>PGIC</i>									
Responderanalyse: positive Responder zu Woche 24	p=0.64	p=0.086	p=0.95	NA	p=0.96	p=0.68	p=0.83	p=0.62	p=0.81
Responderanalyse:	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SIMPLIFY-1 Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	IPSS 3- Level Risiko zu Baseline	IPSS 2- Level Risiko zu Baseline	Anämie- Level zu Baseline	Diagnose zu Baseline	TSS zu Baseline	Milz- volumen zu Baseline
negative Responder zu Woche 24									
<i>EQ-VAS</i>									
Responderanalyse EQ 5D-VAS-Score zu Woche 24 (Verbesserung, 15%-Kriterium)	p=0.080*	p=0.74*	p=0.47*	NA	p=0.70*	p=0.80*	p=0.33*	p=0.71*	p=0.96*
Responderanalyse: EQ 5D-VAS-Score zu Woche 24 (Verschlechterung, 15%-Kriterium)	p=0.60*	NA	NA	NA	NE	p=0.92*	NA	NA	NA
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^b									
<i>SF-36 v2</i>									
Responderanalyse PCS zu Woche 24 (Verbesserung, 15%-Kriterium)	p=0.12	p=0.74	p=0.34	NA	p=0.96	p=0.72	p=0.56	p=0.32	p=0.27
Responderanalyse PCS zu Woche 24 (Verschlechterung, 15%-Kriterium)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Responderanalyse MCS zu Woche 24 (Verbesserung, 15%-Kriterium)	p=0.30*	p=0.73*	NA	NA	p=0.86*	NA	NE	NA	NA
Responderanalyse: MCS zu Woche 24 (Verschlechterung,	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SIMPLIFY-1 Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	IPSS 3- Level Risiko zu Baseline	IPSS 2- Level Risiko zu Baseline	Anämie- Level zu Baseline	Diagnose zu Baseline	TSS zu Baseline	Milz- volumen zu Baseline
15%-Kriterium)									
Sicherheit^d									
<i>Unerwünschte Ereignisse</i>									
Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad)	p=0.88	p=0.41	p=0.27	NA	p=0.095	p>0.99	p=0.79	p=0.021	p=0.045
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystem	p=0.73	p=0.77	p=0.21	NA	p=0.95	p=0.58	p=0.43	p=0.045	p=0.13
PT Anämie	p=0.86	p=0.49	p=0.18	NA	p=0.75	p=0.61	NE	p=0.089	p=0.66
PT Übelkeit	p=0.50	p=0.21	NE	NA	NE	NE	NE	p=0.46	NE
PT Hypotonie	NA	NA	NE	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<i>Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad</i>									
Gesamtrate UE ≤ Grad 2	p=0.71	p=0.59	p=0.33	NA	p=0.45	p=0.98	p=0.86	p=0.13	p=0.077
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystem	p=0.15	p=0.69	p=0.35	NA	p=0.37	p=0.70	p=0.63	p=0.027	p=0.16
PT Anämie	p=0.87	p=0.43	p=0.11	NA	p=0.25	p=0.86	NE	p=0.045	p=0.74
PT Übelkeit	p=0.50	p=0.21	NE	NA	NE	NE	NE	p=0.46	NE
SOC Gefäß- erkrankungen	p=0.71	p=0.73	p=0.71	NA	p=0.82	p=0.25	NE	p=0.30	p=0.45
PT Hypotonie	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gesamtrate UE ≥ Grad 3	p=0.58	p=0.56	p=0.16	NA	p=0.40	p=0.51	p=0.61	p=0.97	p=0.87
PT Anämie	p=0.76	p=0.17	p=0.92	NA	p=0.73	p=0.22	NE	p=0.29	p=0.27

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SIMPLIFY-1 Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	IPSS 3- Level Risiko zu Baseline	IPSS 2- Level Risiko zu Baseline	Anämie- Level zu Baseline	Diagnose zu Baseline	TSS zu Baseline	Milz- volumen zu Baseline
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i>									
Gesamtrate SUE	p=0.69	p=0.98	p=0.41	NA	p=0.49	p=0.68	p=0.15	p=0.36	p=0.55
<i>Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse</i>									
Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UE	p=0.12	NE	p=0.46	NA	p=0.27	p=0.048	p=0.24	p=0.87	NE
<i>UESI (Gesamtrate)</i>									
Gesamtrate UESI (jeglicher Schweregrad)	p=0.88	p=0.39	p=0.20	NA	p=0.11	p=0.55	p=0.65	p=0.084	p=0.017
Gesamtrate UESI ≤ Grad 2	p=0.65	p=0.40	p=0.36	NA	p=0.32	p=0.69	p=0.73	p=0.33	p=0.044
Gesamtrate UESI ≥ Grad 3	p=0.77	p=0.11	p=0.93	NA	p=0.70	p=0.80	p=0.42	p=0.81	p=0.43
Gesamtrate schwerwiegende UESI	p=0.81	p=0.80	p=0.42	NA	p=0.32	p=0.76	p=0.23	p=0.17	p=0.58
<i>UESI Periphere Neuropathie (SMQ)</i>									
Gesamtrate periphere Neuropathie (SMQ)	NA	NA	p=0.57	NA	NA	NE	p=0.51	NA	p=0.25
Gesamtrate periphere Neuropathie (SMQ) ≤ Grad 2	NA	NA	p=0.57	NA	NA	NE	p=0.51	NA	p=0.25
Gesamtrate periphere	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SIMPLIFY-1 Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	IPSS 3- Level Risiko zu Baseline	IPSS 2- Level Risiko zu Baseline	Anämie- Level zu Baseline	Diagnose zu Baseline	TSS zu Baseline	Milz- volumen zu Baseline
Neuropathie (SMQ) ≥ Grad 3									
Gesamtrate periphere Neuropathie (SMQ) (schwerwiegend)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<i>UESI Periphere Neuropathie (SMQ), die zum Abbruch der Studienmedikation führen</i>									
Gesamtrate periphere Neuropathie (SMQ), die zum Abbruch der Studienmedikation führen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gesamtrate periphere Neuropathie (SMQ), die zum Abbruch der Studienmedikation führen ≤ Grad 2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gesamtrate periphere Neuropathie (SMQ), die zum Abbruch der Studienmedikation führen ≥ Grad 3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gesamtrate periphere Neuropathie	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SIMPLIFY-1 Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	IPSS 3- Level Risiko zu Baseline	IPSS 2- Level Risiko zu Baseline	Anämie- Level zu Baseline	Diagnose zu Baseline	TSS zu Baseline	Milz- volumen zu Baseline
(SMQ), die zum Abbruch der Studienmedikation führen (schwerwiegend)									
<i>UESI Nicht-hämatologische Ereignisse MST</i>									
Gesamtrate nicht-hämatologische Ereignisse MST	p=0.88	p=0.39	p=0.20	NA	p=0.11	p=0.55	p=0.65	p=0.084	p=0.017
Gesamtrate nicht-hämatologische Ereignisse MST ≤ Grad 2	p=0.65	p=0.40	p=0.36	NA	p=0.32	p=0.69	p=0.73	p=0.33	p=0.044
Gesamtrate nicht-hämatologische Ereignisse MST ≥ Grad 3	p=0.77	p=0.11	p=0.93	NA	p=0.70	p=0.80	p=0.42	p=0.81	p=0.43
Gesamtrate nicht-hämatologische Ereignisse MST (schwerwiegend)	p=0.81	p=0.80	p=0.42	NA	p=0.32	p=0.76	p=0.23	p=0.17	p=0.58
<i>UESI Katarakt MST</i>									
Gesamtrate Katarakt MST	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gesamtrate Katarakt MST ≤ Grad 2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gesamtrate Katarakt MST ≥ Grad 3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SIMPLIFY-1 Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	IPSS 3- Level Risiko zu Baseline	IPSS 2- Level Risiko zu Baseline	Anämie- Level zu Baseline	Diagnose zu Baseline	TSS zu Baseline	Milz- volumen zu Baseline
Gesamtrate Katarakt MST (schwerwiegend)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<i>UESI Effekt der ersten Dosis</i>									
Gesamtrate Effekt der ersten Dosis	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gesamtrate Effekt der ersten Dosis ≤ Grad 2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gesamtrate Effekt der ersten Dosis ≥ Grad 3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gesamtrate Effekt der ersten Dosis (schwerwiegend)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<p>Hinweis: Statistisch signifikante Interaktionsterme (p<0.05) sind fett markiert.</p> <p>NA: Der Interaktionsterm dieser Subgruppenanalyse wurde nicht dargestellt, da die Anforderungen für Subgruppenanalysen nicht erfüllt sind.</p> <p>NE: Der Interaktionsterm dieser Subgruppenanalyse wurde nicht dargestellt, da das Modell nicht konvergiert.</p> <p>*: Wenn bei adjustierten Analysen des Interaktionsterm keine Ergebnisse berechnet werden können, weil das modifizierte Poisson-Regressionsmodell nicht konvergiert und diese Werte als NE dargestellt werden, wird der p-Wert der unadjustierten Analyse des Interaktionsterms passend zur Hauptanalyse berichtet.</p> <p>a: Für Ereigniszeitanalysen wird der p-Wert des Interaktionstestes für die Behandlung nach Subgruppen mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein), TSS zu Baseline (<18,≥18) und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe ermittelt.</p> <p>b: Der p-Wert des Interaktionstests wird für die Behandlung nach Subgruppen mittels der entsprechenden modifizierten Poisson-Regression ermittelt, die zusätzlich die Subgruppe und den Interaktionsterm für die Behandlung nach Subgruppen als Kovariaten umfasst.</p> <p>c: Die Zeit bis zur dritten und fünften RBC-Transfusion während der RCT-Phase werden ergänzend dargestellt. Eine Subgruppenanalyse dieser Endpunkte wurde nicht durchgeführt.</p> <p>d: Bei den Sicherheitsanalysen (UE, UE nach Schweregrad und SUE) nach SOC und PT sind nur die Interaktionsterme dargestellt, deren jeweiliges Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Der p-Wert des Interaktionstestes wird mittels korrespondierender modifizierter Poisson-Regression berechnet, einschließlich Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten. Für die Sicherheitsanalysen wird passend zur Hauptanalyse der Interaktionsterm der unadjustierten Analyse berichtet.</p>									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SIMPLIFY-1 Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	IPSS 3- Level Risiko zu Baseline	IPSS 2- Level Risiko zu Baseline	Anämie- Level zu Baseline	Diagnose zu Baseline	TSS zu Baseline	Milz- volumen zu Baseline
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-131: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie SIMPLIFY-2

SIMPLIFY-2 Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	DIPSS 3-Level Risiko zu Baseline	DIPSS 2-Level Risiko zu Baseline	Anämie-Level zu Baseline	Diagnose zu Baseline	TSS zu Baseline	Milz-volumen zu Baseline
Mortalität ^a									
Gesamtüberleben	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Morbidität ^{a, b}									
<i>Leukämische Transformation</i>									
Zeit bis zur leukämischen Transformation	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<i>Milz- und Symptomansprechen</i>									
Milzansprechrage zu Woche 24	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Responderanalyse MPN-SAF Mean Symptom Score zu Woche 24 (Verbesserung, 15%-Kriterium)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Responderanalyse Symptomansprechen mittels TSS zu Woche 24 (Verbesserung, 50%-Kriterium)	NE	NE	NE	NA	NE	NE	NE	NE	NE
Zeit bis zum Symptomansprechen mittels TSS (Verbesserung, 50%-Kriterium)	p=0.99	p=0.13	p=0.53	p=0.84	p=0.38	p=0.076	p=0.87	p=0.94	p=0.87
Responderanalyse	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SIMPLIFY-2 Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	DIPSS 3- Level Risiko zu Baseline	DIPSS 2- Level Risiko zu Baseline	Anämie- Level zu Baseline	Diagnose zu Baseline	TSS zu Baseline	Milz- volumen zu Baseline
BFI zu Woche 24 (Verbesserung, 15%-Kriterium)									
Responderanalyse BFI zu Woche 24 (Verschlechterung, 15%-Kriterium)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Responderanalyse BFI Fatigue Score zu Woche 24 (Verbesserung, 15%-Kriterium)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Responderanalyse BFI Fatigue Score zu Woche 24 (Verschlechterung, 15%-Kriterium)	NA	NA	p=0.53*	NA	NA	NE	NA	NA	NA
Responderanalyse BFI Interferenz Score zu Woche 24 (Verbesserung, 15%-Kriterium)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Responderanalyse BFI Interferenz Score zu Woche 24 (Verschlechterung, 15%-Kriterium)	NE	NA	p=0.14	NA	NA	p=0.65	NE	NA	NA
<i>Transfusionsbezogene Endpunkte</i>									
Anteil an Patienten ohne RBC- Transfusion und	NA	NE	NA	NA	NE	NE	p=0.67	NA	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SIMPLIFY-2 Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	DIPSS 3- Level Risiko zu Baseline	DIPSS 2- Level Risiko zu Baseline	Anämie- Level zu Baseline	Diagnose zu Baseline	TSS zu Baseline	Milz- volumen zu Baseline
ohne Hb-Wert <8 g/dl für 24 Wochen (während der RCT- Phase)									
Anteil an Patienten ohne RBC- Transfusion für 24 Wochen (während der RCT- Phase)	p=0.88	p=0.57	NA	NE	NE	NE	p=0.91	p=0.83	NA
Anteil an Patienten mit RBC- Transfusionsun- abhängigkeit zu Woche 24	p=0.93	p=0.68	p=0.31	NE	NE	NE	p=0.65	p=0.18	p=0.41
Zeit bis zur RBC- Transfusionsun- abhängigkeit	p=0.85	p=0.32	p=0.29	p=0.98	p=0.99	p=0.99	p=0.53	p=0.45	p=0.26
Anteil an Patienten mit RBC- Transfusions- abhängigkeit zu Woche 24	p=0.33	p=0.90	p=0.43	p=0.90	p=0.78	p=0.95	p=0.71	p=0.46	p=0.57
Zeit bis zur ersten RBC-Transfusion ^c	p=0.40	p=0.98	p=0.77	p=0.27	p=0.19	p=0.88	p=0.088	p=0.87	p=0.65
<i>PGIC</i>									
Responderanalyse: positive Responder zu Woche 24	p=0.58	p=0.33	p=0.32	p=0.78	p=0.55	NE	p=0.75	p=0.14	p=0.083
Responderanalyse:	NA	NA	NA	NA	NA	NE	NA	NA	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SIMPLIFY-2 Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	DIPSS 3- Level Risiko zu Baseline	DIPSS 2- Level Risiko zu Baseline	Anämie- Level zu Baseline	Diagnose zu Baseline	TSS zu Baseline	Milz- volumen zu Baseline
negative Responder zu Woche 24									
<i>EQ-VAS</i>									
Responderanalyse EQ 5D-VAS-Score zu Woche 24 (Verbesserung, 15%-Kriterium)	p=0.17	NA	NA	NE	p=0.99	NE	NA	NA	NA
Responderanalyse: EQ 5D-VAS-Score zu Woche 24 (Verschlechterung, 15%-Kriterium)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^b									
<i>SF-36 v2</i>									
Responderanalyse PCS zu Woche 24 (Verbesserung, 15%-Kriterium)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Responderanalyse PCS zu Woche 24 (Verschlechterung, 15%-Kriterium)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Responderanalyse MCS zu Woche 24 (Verbesserung, 15%-Kriterium)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Responderanalyse: MCS zu Woche 24 (Verschlechterung,	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SIMPLIFY-2 Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	DIPSS 3- Level Risiko zu Baseline	DIPSS 2- Level Risiko zu Baseline	Anämie- Level zu Baseline	Diagnose zu Baseline	TSS zu Baseline	Milz- volumen zu Baseline
15%-Kriterium)									
Sicherheit^d									
<i>Unerwünschte Ereignisse</i>									
Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad)	p=0.30	p=0.87	p=0.73	p=0.89	p=0.83	p=0.64	p=0.40	p=0.96	p=0.63
SOC Erkrankungen des Nervensystems	p=0.023	p=0.018	p=0.94	p=0.93	p=0.86	NE	p=0.60	p>0.99	p=0.078
PT Diarrhoe	p=0.81	p=0.91	p=0.85	p=0.73	p=0.55	NE	NE	p>0.99	p=0.78
SOC Untersuchungen	p=0.96	p=0.70	p=0.99	NE	NE	NE	NE	p=0.79	NE
<i>Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad</i>									
Gesamtrate UE ≤ Grad 2	p=0.50	p=0.74	p=0.33	p=0.68	p=0.50	p=0.28	p=0.96	p=0.60	p=0.89
SOC Erkrankungen des Nervensystems ≤ Grad 2	p=0.074	p=0.039	p=0.77	p=0.76	p=0.70	NE	p=0.90	p=0.69	p=0.13
SOC Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen ≤ Grad 2	p=0.38	p=0.51	p=0.17	p=0.42	p=0.30	p=0.76	NE	p=0.46	p=0.24
SOC Untersuchungen ≤ Grad 2	p=0.96	p=0.70	p=0.99	NE	NE	NE	NE	p=0.79	NE
Gesamtrate UE ≥ Grad 3	p=0.061	p=0.76	p=0.63	p=0.097	p=0.023	p=0.95	p=0.25	p=0.60	p=0.71
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i>									
Gesamtrate SUE	p=0.98	p=0.24	NE	p=0.76	p=0.87	p=0.75	p=0.66	p=0.42	p=0.18

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SIMPLIFY-2 Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	DIPSS 3- Level Risiko zu Baseline	DIPSS 2- Level Risiko zu Baseline	Anämie- Level zu Baseline	Diagnose zu Baseline	TSS zu Baseline	Milz- volumen zu Baseline
<i>Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse</i>									
Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NA	NA	NE
<i>UESI (Gesamtrate)</i>									
Gesamtrate UESI (jeglicher Schweregrad)	p=0.35	p=0.62	p=0.39	p=0.76	p=0.56	p=0.22	p=0.85	p=0.47	p=0.73
Gesamtrate UESI ≤ Grad 2	p=0.50	p=0.74	p=0.33	p=0.68	p=0.50	p=0.28	p=0.96	p=0.60	p=0.89
Gesamtrate UESI ≥ Grad 3	p=0.097	p=0.50	p=0.61	p=0.19	p=0.069	p=0.94	p=0.78	p=0.93	p=0.45
Gesamtrate schwerwiegende UESI	p=0.88	p=0.37	NA	p=0.66	p=0.73	p=0.79	p=0.57	p=0.48	p=0.077
<i>UESI Periphere Neuropathie (SMQ)</i>									
Gesamtrate periphere Neuropathie (SMQ)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gesamtrate periphere Neuropathie (SMQ) ≤ Grad 2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gesamtrate periphere Neuropathie (SMQ) ≥ Grad 3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gesamtrate	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SIMPLIFY-2 Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	DIPSS 3- Level Risiko zu Baseline	DIPSS 2- Level Risiko zu Baseline	Anämie- Level zu Baseline	Diagnose zu Baseline	TSS zu Baseline	Milz- volumen zu Baseline
periphere Neuropathie (SMQ) (schwerwiegend)									
<i>UESI Periphere Neuropathie (SMQ), die zum Abbruch der Studienmedikation führen</i>									
Gesamtrate periphere Neuropathie (SMQ), die zum Abbruch der Studienmedikation führen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gesamtrate periphere Neuropathie (SMQ), die zum Abbruch der Studienmedikation führen ≤ Grad 2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gesamtrate periphere Neuropathie (SMQ), die zum Abbruch der Studienmedikation führen ≥ Grad 3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gesamtrate periphere Neuropathie (SMQ), die zum Abbruch der Studienmedikation	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SIMPLIFY-2 Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	DIPSS 3- Level Risiko zu Baseline	DIPSS 2- Level Risiko zu Baseline	Anämie- Level zu Baseline	Diagnose zu Baseline	TSS zu Baseline	Milz- volumen zu Baseline
führen (schwerwiegend)									
<i>UESI Nicht-hämatologische Ereignisse MST</i>									
Gesamtrate nicht-hämatologische Ereignisse MST	p=0.35	p=0.62	p=0.39	p=0.76	p=0.56	p=0.22	p=0.85	p=0.47	p=0.73
Gesamtrate nicht-hämatologische Ereignisse MST ≤ Grad 2	p=0.50	p=0.74	p=0.33	p=0.68	p=0.50	p=0.28	p=0.96	p=0.60	p=0.89
Gesamtrate nicht-hämatologische Ereignisse MST ≥ Grad 3	p=0.097	p=0.50	p=0.61	p=0.19	p=0.069	p=0.94	p=0.78	p=0.93	p=0.45
Gesamtrate nicht-hämatologische Ereignisse MST (schwerwiegend)	p=0.88	p=0.37	NE	p=0.66	p=0.73	p=0.79	p=0.57	p=0.48	p=0.077
<i>UESI Katarakt MST</i>									
Gesamtrate Katarakt MST	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gesamtrate Katarakt MST ≤ Grad 2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gesamtrate Katarakt MST ≥ Grad 3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gesamtrate Katarakt MST	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SIMPLIFY-2 Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	DIPSS 3- Level Risiko zu Baseline	DIPSS 2- Level Risiko zu Baseline	Anämie- Level zu Baseline	Diagnose zu Baseline	TSS zu Baseline	Milz- volumen zu Baseline
(schwerwiegend)									
<i>UESI Effekt der ersten Dosis</i>									
Gesamtrate Effekt der ersten Dosis	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gesamtrate Effekt der ersten Dosis ≤ Grad 2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gesamtrate Effekt der ersten Dosis ≥ Grad 3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gesamtrate Effekt der ersten Dosis (schwerwiegend)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<p>Hinweis: Statistisch signifikante Interaktionsterme (p<0.05) sind fett markiert.</p> <p>NA: Der Interaktionsterm dieser Subgruppenanalyse wurde nicht dargestellt, da die Anforderungen für Subgruppenanalysen nicht erfüllt sind.</p> <p>NE: Der Interaktionsterm dieser Subgruppenanalyse wurde nicht dargestellt, da das Modell nicht konvergiert.</p> <p>*: Wenn bei adjustierten Analysen des Interaktionsterm keine Ergebnisse berechnet werden können, weil das modifizierte Poisson-Regressionsmodell nicht konvergiert und diese Werte als NE dargestellt werden, wird der p-Wert der unadjustierten Analyse des Interaktionsterms passend zur Hauptanalyse berichtet.</p> <p>a: Für Ereigniszeitanalysen wird der p-Wert des Interaktionstestes für die Behandlung nach Subgruppen mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein), TSS zu Baseline (<18,≥18) und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe ermittelt.</p> <p>b: Der p-Wert des Interaktionstests wird für die Behandlung nach Subgruppen mittels der entsprechenden modifizierten Poisson-Regression ermittelt, die zusätzlich die Subgruppe und den Interaktionsterm für die Behandlung nach Subgruppen als Kovariaten umfasst.</p> <p>c: Die Zeit bis zur dritten und fünften RBC-Transfusion während der RCT-Phase werden ergänzend dargestellt. Eine Subgruppenanalyse dieser Endpunkte wurde nicht durchgeführt.</p> <p>d: Bei den Sicherheitsanalysen (UE, UE nach Schweregrad und SUE) nach SOC und PT sind nur die Interaktionsterme dargestellt, deren jeweiliges Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Der p-Wert des Interaktionstestes wird mittels korrespondierender modifizierter Poisson-Regression berechnet, einschließlich Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten. Für die Sicherheitsanalysen wird passend zur Hauptanalyse der Interaktionsterm der unadjustierten Analyse berichtet.</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SIMPLIFY-2 Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	DIPSS 3- Level Risiko zu Baseline	DIPSS 2- Level Risiko zu Baseline	Anämie- Level zu Baseline	Diagnose zu Baseline	TSS zu Baseline	Milz- volumen zu Baseline
Quelle: Anhang 4-G									

Bei der Studie SIMPLIFY-1 zeigte sich für folgende Endpunkte und Subgruppenkategorien ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation ($p < 0.05$):

- Milzansprechrage zu Woche 24, Subgruppenkategorie „TSS zu Baseline“
- Responderanalyse BFI Fatigue Score zu Woche 24 (Verbesserung, 15%-Kriterium), Subgruppenkategorie „TSS zu Baseline“
- Anteil an Patienten ohne RBC-Transfusion für 24 Wochen (während der RCT-Phase), Subgruppenkategorie „Alter“
- Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24, Subgruppenkategorie „Diagnose zu Baseline“ und „Milzvolumen zu Baseline“
- Zeit bis zur RBC-Transfusionsunabhängigkeit, Subgruppenkategorie „Milzvolumen zu Baseline“
- Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad), Subgruppenkategorie „TSS zu Baseline“ und „Milzvolumen zu Baseline“
- UE (jeglicher Schweregrad) SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystem, Subgruppenkategorie „TSS zu Baseline“
- $UE \leq$ Grad 2 SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystem, Subgruppenkategorie „TSS zu Baseline“
- $UE \leq$ Grad 2 PT Anämie, Subgruppenkategorie „TSS zu Baseline“
- Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UE, Subgruppenkategorie „Anämie-Level zu Baseline“
- Gesamtrate UESI (jeglicher Schweregrad), Subgruppenkategorie „Milzvolumen zu Baseline“
- Gesamtrate UESI \leq Grad 2, Subgruppenkategorie „Milzvolumen zu Baseline“
- Gesamtrate nicht-hämatologische Ereignisse MST (jeglicher Schweregrad), Subgruppenkategorie „Milzvolumen zu Baseline“
- Gesamtrate nicht-hämatologische Ereignisse MST \leq Grad 2, Subgruppenkategorie „Milzvolumen zu Baseline“

Bei der Studie SIMPLIFY-2 zeigte sich für folgende Endpunkte und Subgruppenkategorien ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation ($p < 0.05$):

- UE (jeglicher Schweregrad) SOC Erkrankungen des Nervensystems, Subgruppenkategorie „Alter“ und „Geschlecht“
- $UE \leq$ Grad 2 SOC Erkrankungen des Nervensystems, Subgruppenkategorie „Geschlecht“
- Gesamtrate $UE \geq$ Grad 3, Subgruppenkategorie DIPSS 2-Level Risiko zu Baseline

Bei den weiteren durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigten sich keine Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenergebnisse – RCT

Im Folgenden werden die im Rahmen der Dossiererstellung durchgeführten Subgruppenanalysen dargestellt. Im Falle eines signifikanten Interaktionsterms ist die entsprechende Subgruppenanalyse ergänzend abgebildet. Die Subgruppenanalysen mit nicht-signifikanten Interaktionstermen sind in Anhang 4-G dargestellt.

JAKi-naive Patienten**SIMPLIFY-1***Milzansprechrater*

Tabelle 4-132: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Milzansprechrater zu Woche 24; Subgruppenkategorie „TSS zu Baseline“ – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mITT-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert			
	MMB	RUX				
N	86	94	Inverses RR^b (adjustiert)	Inverses RR^c (unadjustiert)	Inverses OR^c (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
Milzansprechrater – Woche 24 nach TSS zu Baseline						
TSS <18						
N	44	55	NE	0.75 (0.43, 1.31)	0.65 (0.28, 1.51)	0.10 (-0.09, 0.28)
Responder, n (%)	17 (38.6%)	16 (29.1%)		0.32	0.32	
TSS ≥18						
N	41	38	1.81 (0.90, 3.62)	1.80 (0.89, 3.62)	2.32 (0.87, 6.21)	-0.18 (-0.38, 0.03)
Responder, n (%)	9 (22.0%)	15 (39.5%)	0.095	0.100	0.094	
Hinweis: Wenn das modifizierte Poisson-Regressionsmodell nicht konvergiert, werden diese Werte als NE dargestellt. Patienten mit fehlendem Wert werden als Non-Responder imputiert.						
a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.						
b: Adjustiertes inverses relatives Risiko (inkl. 95% KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein) und Baseline-Thrombozytenzahl (<100, 100-200, >200×10 ⁹ /l). Ein inverses relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu RUX.						
c: p-Werte wurden mit einem Z-Test ermittelt.						
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						
Quelle: Anhang 4-G Tabelle 2.0109						

In der Studie SIMPLIFY-1 zeigt sich im Endpunkt Milzansprechrater zu Woche 24 für die Subgruppenkategorie „TSS zu Baseline“ kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Fatigue

Tabelle 4-133: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Responderanalyse BFI Fatigue Score zu Woche 24 (Verbesserung, 15%-Kriterium); Subgruppenkategorie „TSS zu Baseline“ – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mITT-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert			
	MMB	RUX	Inverses RR ^b (adjustiert)	Inverses RR ^c (unadjustiert)	Inverses OR ^c (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	86	94				
BFI Fatigue Score – Woche 24 nach TSS zu Baseline						
TSS <18						
N	44	55	NE	0.47 (0.20, 1.08) 0.077	0.39 (0.14, 1.09) 0.073	0.15 (-0.01, 0.30)
Verbesserung ≥1.5 Punkte, n (%)	12 (27.3%)	7 (12.7%)				
TSS ≥18						
N	41	38	1.79 (0.97,3.29) 0.062	1.62 (0.83, 3.15) 0.16	2.02 (0.77, 5.31) 0.15	-0.15 (-0.35, 0.05)
Verbesserung ≥1.5 Punkte, n (%)	10 (24.4%)	15 (39.5%)				
Hinweis: Wenn das modifizierte Poisson-Regressionsmodell nicht konvergiert, werden diese Werte als NE dargestellt. Patienten mit fehlendem Wert werden als Non-Responder imputiert.						
a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.						
b: Adjustiertes inverses relatives Risiko (inkl. 95% KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein) und Baseline-Thrombozytenzahl (<100, 100-200, >200×10 ⁹ /l). Ein inverses relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu RUX. Das modifizierte Poisson-Regressionsmodell ist nicht konvergiert, daher werden diese Werte als NE dargestellt.						
c: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt.						
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						
Quelle: Anhang 4-G Tabelle 2.6309						

In der Studie SIMPLIFY-1 zeigt sich im Endpunkt Responderanalyse BFI Fatigue Score zu Woche 24 (Verbesserung, 15%-Kriterium) in der Subgruppenkategorie „TSS zu Baseline“ kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Transfusionsbezogene Endpunkte

Tabelle 4-134: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Anteil an Patienten ohne RBC-Transfusion für 24 Wochen (während der RCT-Phase); Subgruppenkategorie „Alter“ – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mITT-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert			
	MMB	RUX	Inverses RR ^b (adjustiert)	Inverses RR ^c (unadjustiert)	Inverses OR ^c (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	86	94				
Anteil an Patienten ohne RBC-Transfusion für 24 Wochen (während der RCT-Phase) nach Alter						
Alter <65 Jahre						
N	24	36	0.92	0.80	0.70	0.08
Responder, n (%)	10 (41.7%)	12 (33.3%)	(0.47, 1.81) 0.82	(0.41, 1.55) 0.51	(0.24, 2.03) 0.51	(-0.17, 0.33)
Alter ≥65 Jahre						
N	62	58	NE	0.33	0.23	0.25
Responder, n (%)	23 (37.1%)	7 (12.1%)		(0.15, 0.70) 0.004	(0.09, 0.60) 0.002	(0.10, 0.40)
Hinweis: Wenn das modifizierte Poisson-Regressionsmodell nicht konvergiert, werden diese Werte als NE dargestellt. Patienten mit fehlendem Wert werden als Non-Responder imputiert.						
a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.						
b: Adjustiertes inverses relatives Risiko (inkl. 95% KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein) und Baseline-Thrombozytenzahl (<100, 100-200, >200×10 ⁹ /l). Ein inverses relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu RUX.						
c: p-Werte wurden mit einem Z-Test ermittelt.						
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						
Quelle: Anhang 4-G Tabelle 2.2302						

In der Studie SIMPLIFY-1 zeigt sich im Endpunkt Anteil an Patienten ohne RBC-Transfusion für 24 Wochen für die Subgruppe „Alter ≥65 Jahre“ ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Momelotinib. Die Subgruppe „Alter <65 Jahre“ weist keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied auf.

Tabelle 4-135: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24; Subgruppenkategorie „Diagnose zu Baseline“ – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mITT-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert			
	MMB	RUX	Inverses RR ^b (adjustiert)	Inverses RR ^c (unadjustiert)	Inverses OR ^c (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	86	94				
RBC-Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24 nach Diagnose zu Baseline						
PMF						
N	59	54	0.68 (0.43, 1.07)	0.68 (0.43, 1.07)	0.52 (0.24, 1.11)	0.16 (-0.02, 0.34)
Responder, n (%)	29 (49.2%)	18 (33.3%)	0.094	0.096	0.090	
Post-ET-MF						
N	16	28	NE	0.69 (0.25, 1.89)	0.60 (0.15, 2.41)	0.10 (-0.18, 0.37)
Responder, n (%)	5 (31.3%)	6 (21.4%)		0.47	0.47	
Post-PV-MF						
N	11	12	NE	0.15 (0.02, 1.08)	0.08 (0.01, 0.81)	0.46 (0.13, 0.80)
Responder, n (%)	6 (54.5%)	1 (8.3%)		0.059	0.033	
Hinweis: Wenn das modifizierte Poisson-Regressionsmodell nicht konvergiert, werden diese Werte als NE dargestellt. Patienten mit fehlendem Wert werden als Non-Responder imputiert.						
a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.						
b: Adjustiertes inverses relatives Risiko (inkl. 95% KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein) und Baseline-Thrombozytenzahl (<100, 100-200, >200×10 ⁹ /l). Ein inverses relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu RUX.						
c: p-Werte wurden mit einem Z-Test ermittelt.						
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						
Quelle: Anhang 4-G Tabelle 2.2708						

In der Studie SIMPLIFY-1 zeigt sich im Endpunkt Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24 für die Subgruppenkategorie „Diagnose zu Baseline“ kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-136: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24; Subgruppenkategorie „Milzvolumen zu Baseline“ – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mITT-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert			
	MMB	RUX	Inverses RR ^b (adjustiert)	Inverses RR ^c (unadjustiert)	Inverses OR ^c (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	86	94				
RBC-Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24 nach Milzvolumen zu Baseline						
Milzvolumen < Median 1837.09 cm³						
N	47	43	NE	0.34 (0.17, 0.66)	0.18 (0.07, 0.48)	0.37 (0.18, 0.55)
Responder, n (%)	26 (55.3%)	8 (18.6%)		0.002	<0.001	
Milzvolumen ≥ Median 1837.09 cm³						
N	39	51	0.75 (0.43, 1.29)	0.93 (0.52, 1.64)	0.89 (0.37, 2.14)	0.03 (-0.17, 0.22)
Responder, n (%)	14 (35.9%)	17 (33.3%)	0.29	0.80	0.80	
Hinweis: Wenn das modifizierte Poisson-Regressionsmodell nicht konvergiert, werden diese Werte als NE dargestellt. Patienten mit fehlendem Wert werden als Non-Responder imputiert.						
a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.						
b: Adjustiertes inverses relatives Risiko (inkl. 95% KI) und assoziierter p-Wert berechnet mittels modifiziertem Poisson-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein) und Baseline-Thrombozytenzahl (<100, 100-200, >200×10 ⁹ /l). Ein inverses relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu RUX.						
c: p-Werte wurden mit einem Z-Test ermittelt.						
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						
Quelle: Anhang 4-G Tabelle 2.2710						

In der Studie SIMPLIFY-1 zeigt sich im Endpunkt Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24 für die Subgruppe „Milzvolumen < Median 1837.09 cm³“ ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Momelotinib. Die Subgruppe „Milzvolumen ≥ Median 1837.09 cm³“ weist keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied auf.

Tabelle 4-137: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Zeit bis zur RBC-Transfusionsunabhängigkeit; Subgruppenkategorie „Milzvolumen zu Baseline“ – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mITT-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Inverses Hazard Ratio ^b (95% KI) p-Wert ^c
	MMB	RUX	
N	86	94	
Zeit bis zur RBC-Transfusionsunabhängigkeit nach Milzvolumen zu Baseline			
Milzvolumen < Median 1837.09 cm³			
N	47	43	0.14 (0.06, 0.31) <0.001
Anzahl an Patienten mit Ereignis			
RBC-Transfusionsunabhängigkeit, n (%)	29 (61.7%)	10 (23.3%)	
Zensiert, n (%)	18 (38.3%)	33 (76.7%)	
Min/Max (Wochen)	1.29/24.57	12.14/27.00	
25. Perzentil (95% KI) (Wochen)	12.14 (NE, NE)	NE (12.14, NE)	
Median (95% KI) (Wochen)	12.14 (12.14, 22.00)	NE (NE, NE)	
75. Perzentil (95% KI) (Wochen)	NE (14.29, NE)	NE (NE, NE)	
Milzvolumen ≥ Median 1837.09 cm³			
N	39	51	0.52 (0.27, 1.02) 0.088
Anzahl an Patienten mit Ereignis			
RBC-Transfusionsunabhängigkeit, n (%)	18 (46.2%)	21 (41.2%)	
Zensiert, n (%)	21 (53.8%)	30 (58.8%)	
Min/Max (Wochen)	1.29/24.57	11.14/24.71	
25. Perzentil (95% KI) (Wochen)	12.14 (12.14, 21.86)	12.14 (12.14, 22.29)	
Median (95% KI) (Wochen)	23.43 (12.71, NE)	NE (22.00, NE)	
75. Perzentil (95% KI) (Wochen)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	
<p>a: Die mITT-Analyse umfasst Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Hb <10 g/dl.</p> <p>b: Adjustiertes inverses Hazard Ratio (inkl. 95% KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Kovariaten Behandlung, TD zu Baseline (ja, nein) und Baseline-Thrombozytenzahl (<100, 100-200, >200×10⁹/l). Ein inverses Hazard Ratio <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu RUX.</p> <p>c: Zweiseitiger p-Wert berechnet mit einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren Baseline-TD (ja, nein) und Baseline-Thrombozytenzahl (<100, 100-200, >200×10⁹/l).</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: Anhang 4-G Tabelle 2.3510</p>			

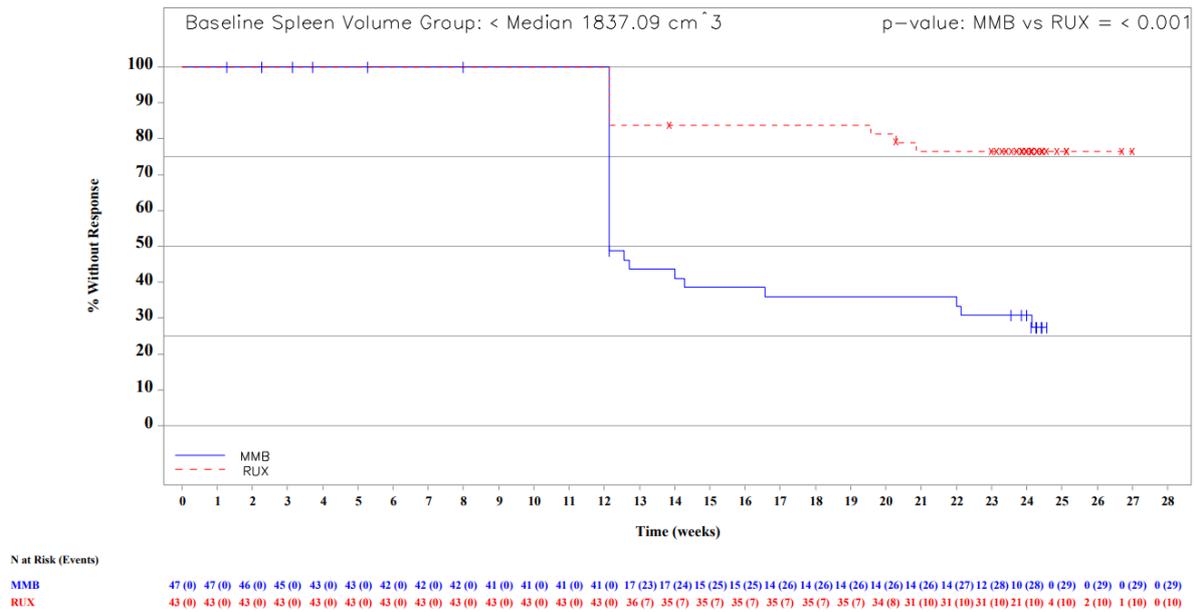


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Zeit bis zur RBC-Transfusionsunabhängigkeit; Subgruppe „Milzvolumen zu Baseline < Median 1837.09 cm³“ – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mITT)

Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.2210

In der Studie SIMPLIFY-1 zeigt sich im Endpunkt Zeit bis zur RBC-Transfusionsunabhängigkeit für die Subgruppe „Milzvolumen < Median 1837.09 cm³“ ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Momelotinib. Die Subgruppe „Milzvolumen ≥ Median 1837.09 cm³“ weist keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied auf.

Sicherheit

Tabelle 4-138: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse - Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad); Subgruppenkategorie „TSS zu Baseline“ – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mSAF)

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mSAF</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^b		
	MMB	RUX	RR ^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	86	94			
Gesamtrate UE nach TSS zu Baseline					
TSS <18					
N	44	55	0.90 (0.81, 1.01)	0.14 (0.02, 1.29)	-0.10 (-0.20, 0.00)
n (%)	39 (88.6%)	54 (98.2%)	0.073	0.083	
TSS ≥18					
N	41	38	1.06 (0.97, 1.15)	5.68 (0.26, 122.32)	0.05 (-0.03, 0.14)
n (%)	41 (100.0%)	36 (94.7%)	0.23	0.27	
a: Die mSAF-Population umfasst alle Patienten der Safety-Population mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline.					
b: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt.					
c: Ein relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu RUX.					
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					
Quelle: Anhang 4-G Tabelle 3.0109					

In der Studie SIMPLIFY-1 zeigt sich im Endpunkt Unerwünschte Ereignisse - Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad) für die Subgruppenkategorie „TSS zu Baseline“ kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-139: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse - Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad); Subgruppenkategorie „Milzvolumen zu Baseline“ – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mSAF)

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mSAF</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^b		
	MMB	RUX	RR ^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	86	94			
Gesamtrate UE nach Milzvolumen zu Baseline					
Milzvolumen < Median 1837.09 cm³					
N	47	43	0.92 (0.83, 1.01)	0.11 (0.01, 2.13)	-0.08 (-0.17, 0.01)
n (%)	43 (91.5%)	43 (100.0%)	0.077	0.14	
Milzvolumen ≥ Median 1837.09 cm³					
N	39	51	1.04 (0.95, 1.13)	2.38 (0.24, 23.76)	0.03 (-0.05, 0.11)
n (%)	38 (97.4%)	48 (94.1%)	0.43	0.46	
a: Die mSAF-Population umfasst alle Patienten der Safety-Population mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline. b: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt. c: Ein relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu RUX. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle: 3.0110					

In der Studie SIMPLIFY-1 zeigt sich im Endpunkt Unerwünschte Ereignisse - Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad) für die Subgruppenkategorie „Milzvolumen zu Baseline“ kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-140: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) - SOC Erkrankungen des Blut- und Lymphgefäßsystems; Subgruppenkategorie „TSS zu Baseline“ – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mSAF)

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mSAF</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^b		
	MMB	RUX	RR ^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	86	94			
UE (jeglicher Schweregrad) - SOC Erkrankungen des Blut- und Lymphgefäßsystems nach TSS zu Baseline					
TSS <18					
N	44	55	0.49 (0.32, 0.77)	0.23 (0.10, 0.54)	-0.35 (-0.54, -0.16)
n (%)	15 (34.1%)	38 (69.1%)	0.002	<0.001	
TSS ≥18					
N	41	38	0.93 (0.60, 1.43)	0.86 (0.35, 2.07)	-0.04 (-0.26, 0.18)
n (%)	20 (48.8%)	20 (52.6%)	0.73	0.73	
<p>a: Die mSAF-Population umfasst alle Patienten der Safety-Population mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline. b: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt. c: Ein relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu RUX. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 3.0209</p>					

In der Studie SIMPLIFY-1 zeigt sich im Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) - SOC Erkrankungen des Blut- und Lymphgefäßsystems für die Subgruppe „TSS <18“ ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Momelotinib. Die Subgruppe „TSS ≥18“ weist keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied auf.

Tabelle 4-141: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse \leq Grad 2 - SOC Erkrankungen des Blut- und Lymphgefäßsystems; Subgruppenkategorie „TSS zu Baseline“ – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mSAF)

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mSAF</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^b		
	MMB	RUX	RR ^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	86	94			
UE \leq Grad 2 - SOC Erkrankungen des Blut- und Lymphgefäßsystems nach TSS zu Baseline					
TSS <18					
N	44	55	0.43 (0.25, 0.75)	0.24 (0.10, 0.57)	-0.33 (-0.51, -0.15)
n (%)	11 (25.0%)	32 (58.2%)	0.003	0.001	
TSS \geq18					
N	41	38	1.07 (0.59, 1.94)	1.11 (0.44, 2.79)	0.02 (-0.19, 0.23)
n (%)	15 (36.6%)	13 (34.2%)	0.83	0.83	
a: Die mSAF-Population umfasst alle Patienten der Safety-Population mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline.					
b: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt.					
c: Ein relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu RUX.					
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					
Quelle: Anhang 4-G Tabelle 3.1709					

In der Studie SIMPLIFY-1 zeigt sich im Endpunkt Unerwünschte Ereignisse \leq Grad 2 - SOC Erkrankungen des Blut- und Lymphgefäßsystems für die Subgruppe „TSS <18“ ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Momelotinib. Die Subgruppe „TSS \geq 18“ weist keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied auf.

Tabelle 4-142: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse \leq Grad 2 – PT Anämie; Subgruppenkategorie „TSS zu Baseline“ – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mSAF)

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mSAF</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^b		
	MMB	RUX	RR ^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	86	94			
UE \leq Grad 2 - PT Anämie nach TSS zu Baseline					
TSS <18					
N	44	55	0.17 (0.04, 0.69)	0.13 (0.03, 0.59)	-0.23 (-0.36, -0.09)
n (%)	2 (4.5%)	15 (27.3%)	0.013	0.009	
TSS \geq18					
N	41	38	0.93 (0.33, 2.63)	0.91 (0.27, 3.12)	-0.01 (-0.17, 0.15)
n (%)	6 (14.6%)	6 (15.8%)	0.89	0.89	
<p>a: Die mSAF-Population umfasst alle Patienten der Safety-Population mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline. b: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt. c: Ein relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu RUX. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 3.1709</p>					

In der Studie SIMPLIFY-1 zeigt sich im Endpunkt Unerwünschte Ereignisse \leq Grad 2 - PT Anämie für die Subgruppe „TSS <18“ ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Momelotinib. Die Subgruppe „TSS \geq 18“ weist keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied auf.

Tabelle 4-143: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UE; Subgruppenkategorie „Anämie-Level zu Baseline“ – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mSAF)

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mSAF</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^b		
	MMB	RUX	RR ^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	86	94			
Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UE nach Anämie-Level zu Baseline					
Baseline-Hb-Wert <8 g/dl					
N	28	21	1.31 (0.44, 3.91)	1.42 (0.35, 5.66)	0.06 (-0.17, 0.29)
n (%)	7 (25.0%)	4 (19.0%)	0.62	0.62	
Baseline-Hb-Wert ≥8 g/dl					
N	58	73	12.59 (1.66, 95.50)	15.00 (1.86, 121.01)	0.16 (0.06, 0.26)
n (%)	10 (17.2%)	1 (1.4%)	0.014	0.011	
<p>a: Die mSAF-Population umfasst alle Patienten der Safety-Population mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline. b: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt. c: Ein relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu RUX. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 3.0107</p>					

In der Studie SIMPLIFY-1 zeigt sich im Endpunkt Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UE für die Subgruppe „Baseline-Hb-Wert ≥8 g/dl“ ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Momelotinib. Die Subgruppe „Baseline-Hb-Wert <8 g/dl“ weist keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied auf.

Tabelle 4-144: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtrate UESI (jeglicher Schweregrad); Subgruppenkategorie „Milzvolumen zu Baseline“ – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mSAF)

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mSAF</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^b		
	MMB	RUX	RR ^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	86	94			
Gesamtrate UESI nach Milzvolumen zu Baseline					
Milzvolumen < Median 1837.09 cm³					
N	47	43	0.89 (0.79, 1.01)	0.16 (0.02, 1.41)	-0.10 (-0.21, 0.00)
n (%)	41 (87.2%)	42 (97.7%)	0.062	0.099	
Milzvolumen ≥ Median 1837.09 cm³					
N	39	51	1.08 (0.97, 1.20)	4.13 (0.46, 36.89)	0.07 (-0.02, 0.17)
n (%)	38 (97.4%)	46 (90.2%)	0.14	0.20	
<p>a: Die mSAF-Population umfasst alle Patienten der Safety-Population mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline. b: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt. c: Ein relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu RUX. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 3.2510</p>					

In der Studie SIMPLIFY-1 zeigt sich im Endpunkt Gesamtrate UESI (jeglicher Schweregrad) für die Subgruppenkategorie „Milzvolumen zu Baseline“ kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-145: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtrate UESI \leq Grad 2; Subgruppenkategorie „Milzvolumen zu Baseline“ – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mSAF)

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mSAF</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^b		
	MMB	RUX	RR ^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	86	94			
Gesamtrate UESI \leq Grad 2 nach Milzvolumen zu Baseline					
Milzvolumen < Median 1837.09 cm³					
N	47	43	0.87 (0.75, 1.01)	0.24 (0.05, 1.19)	-0.12 (-0.25, 0.00)
n (%)	39 (83.0%)	41 (95.3%)	0.061	0.080	
Milzvolumen \geq Median 1837.09 cm³					
N	39	51	1.05 (0.94, 1.18)	2.01 (0.37, 10.96)	0.05 (-0.06, 0.15)
n (%)	37 (94.9%)	46 (90.2%)	0.39	0.42	
<p>a: Die mSAF-Population umfasst alle Patienten der Safety-Population mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline. b: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt. c: Ein relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu RUX. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 3.2610</p>					

In der Studie SIMPLIFY-1 zeigt sich im Endpunkt Gesamtrate UESI \leq Grad 2 für die Subgruppenkategorie „Milzvolumen zu Baseline“ kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-146: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtrate nicht-hämatologische Ereignisse MST; Subgruppenkategorie „Milzvolumen zu Baseline“ – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mSAF)

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mSAF</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^b		
	MMB	RUX	RR ^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	86	94			
Gesamtrate nicht-hämatologische Ereignisse MST nach Milzvolumen zu Baseline					
Milzvolumen < Median 1837.09 cm³					
N	47	43	0.89 (0.79, 1.01)	0.16 (0.02, 1.41)	-0.10 (-0.21, 0.00)
n (%)	41 (87.2%)	42 (97.7%)	0.062	0.099	
Milzvolumen ≥ Median 1837.09 cm³					
N	39	51	1.08 (0.97, 1.20)	4.13 (0.46, 36.89)	0.07 (-0.02, 0.17)
n (%)	38 (97.4%)	46 (90.2%)	0.14	0.20	
<p>a: Die mSAF-Population umfasst alle Patienten der Safety-Population mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline. b: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt. c: Ein relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu RUX. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 3.3510</p>					

In der Studie SIMPLIFY-1 zeigt sich im Endpunkt Gesamtrate nicht-hämatologische Ereignisse MST (jeglicher Schweregrad) für die Subgruppenkategorie „Milzvolumen zu Baseline“ kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-147: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtrate nicht-hämatologische Ereignisse MST \leq Grad 2; Subgruppenkategorie „Milzvolumen zu Baseline“ – Studie SIMPLIFY-1 (RCT-Phase, mSAF)

<i>SIMPLIFY-1</i> <i>mSAF</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^b		
	MMB	RUX	RR ^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	86	94			
Gesamtrate nicht-hämatologische Ereignisse MST \leq Grad 2 nach Milzvolumen zu Baseline					
Milzvolumen < Median 1837.09 cm³					
N	47	43	0.87 (0.75, 1.01)	0.24 (0.05, 1.19)	-0.12 (-0.25, 0.00)
n (%)	39 (83.0%)	41 (95.3%)	0.061	0.080	
Milzvolumen \geq Median 1837.09 cm³					
N	39	51	1.05 (0.94, 1.18)	2.01 (0.37, 10.96)	0.05 (-0.06, 0.15)
n (%)	37 (94.9%)	46 (90.2%)	0.39	0.42	
<p>a: Die mSAF-Population umfasst alle Patienten der Safety-Population mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline. b: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt. c: Ein relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu RUX. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 3.3610</p>					

In der Studie SIMPLIFY-1 zeigt sich im Endpunkt Gesamtrate nicht-hämatologische Ereignisse MST \leq Grad 2 für die Subgruppenkategorie „Milzvolumen zu Baseline“ kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten**SIMPLIFY-2***Sicherheit*

Tabelle 4-148: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) - SOC Erkrankungen des Nervensystems“; Subgruppenkategorie „Alter“ – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mSAF)

SIMPLIFY-2 <i>mSAF-Population^a</i>	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert^b		
	MMB	BAT	RR^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD (unadjustiert)
N	66	39			
UE (jeglicher Schweregrad) - SOC Erkrankungen des Nervensystems nach Alter					
Alter <65 Jahre					
N	24	9	0.90 (0.44, 1.83)	0.80 (0.17, 3.73)	-0.06 (-0.44, 0.33)
Anzahl Ereignisse, n (%)	12 (50.0%)	5 (55.6%)	0.77	0.78	
Alter ≥65 Jahre					
N	42	30	4.76 (1.55, 14.59)	8.18 (2.15, 31.18)	0.38 (0.19, 0.56)
Anzahl Ereignisse, n (%)	20 (47.6%)	3 (10.0%)	0.006	0.002	
<p>a: Die mSAF-Population umfasst alle Patienten der Safety-Population mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline. b: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt. c: Ein relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu BAT. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 3.0902</p>					

Beim Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) - SOC Erkrankungen des Nervensystems in der Studie SIMPLIFY-2 zeigt sich bei der Subgruppe „Alter ≥65 Jahre“ ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Momelotinib. Die Subgruppe „Alter <65 Jahre“ weist keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied auf.

Tabelle 4-149: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) - SOC Erkrankungen des Nervensystems; Subgruppenkategorie „Geschlecht“ – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mSAF)

<i>SIMPLIFY-2</i> <i>mSAF-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^b		
	MMB	BAT	RR ^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD ^c (unadjustiert)
N	66	39			
UE (jeglicher Schweregrad) - SOC Erkrankungen des Nervensystems nach Geschlecht					
Männlich					
N	52	18	9.00 (1.31, 61.64)	17.00 (2.11, 137.28)	0.44 (0.27, 0.62)
Anzahl Ereignisse, n (%)	26 (50.0%)	1 (5.6%)	0.025	0.008	
Weiblich					
N	14	21	1.29 (0.55, 3.02)	1.50 (0.37, 6.05)	0.10 (-0.23, 0.42)
Anzahl Ereignisse, n (%)	6 (42.9%)	7 (33.3%)	0.56	0.57	
<p>a: Die mSAF-Population umfasst alle Patienten der Safety-Population mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline. b: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt. c: Ein relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu BAT. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 3.0903</p>					

Beim Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) - SOC Erkrankungen des Nervensystems“ in der Studie SIMPLIFY-2 zeigt sich bei der Subgruppe „Geschlecht männlich“ ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Momelotinib. Die Subgruppe „Geschlecht weiblich“ weist keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied auf.

Tabelle 4-150: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse \leq Grad 2 - SOC Erkrankungen des Nervensystems; Subgruppenkategorie „Geschlecht“ – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mSAF)

<i>SIMPLIFY-2</i> <i>mSAF-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^b		
	MMB	BAT	RR ^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD ^c (unadjustiert)
N	66	39			
UE \leq Grad 2 - SOC Erkrankungen des Nervensystems nach Geschlecht					
Männlich					
N	52	18	9.00 (1.31, 61.64)	17.00 (2.11, 137.28)	0.44 (0.27, 0.62)
Anzahl Ereignisse, n (%)	26 (50.0%)	1 (5.6%)	0.025	0.008	
Weiblich					
N	14	21	1.50 (0.61, 3.72)	1.88 (0.45, 7.76)	0.14 (-0.18, 0.47)
Anzahl Ereignisse, n (%)	6 (42.9%)	6 (28.6%)	0.38	0.39	
<p>a: Die mSAF-Population umfasst alle Patienten der Safety-Population mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline. b: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt. c: Ein relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu BAT. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 3.1003</p>					

Beim Endpunkt Unerwünschte Ereignisse \leq Grad 2 - SOC Erkrankungen des Nervensystems in der Studie SIMPLIFY-2 zeigt sich bei der Subgruppe „Geschlecht männlich“ ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Momelotinib. Die Subgruppe „Geschlecht weiblich“ weist keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied auf.

Tabelle 4-151: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse - Gesamtrate UE \geq Grad 3; Subgruppenkategorie „DIPSS 2-Level Risiko zu Baseline“ – Studie SIMPLIFY-2 (RCT-Phase, mSAF)

<i>SIMPLIFY-2</i> <i>mSAF-Population</i> ^a	Behandlungsarm		Effektmaß (95% KI) p-Wert ^b		
	MMB	BAT	RR ^c (unadjustiert)	OR (unadjustiert)	ARD ^c (unadjustiert)
N	66	39			
Gesamtrate UE \geq Grad 3 nach DIPSS 2-Level Risiko zu Baseline					
Intermediärrisiko					
N	49	31	1.67 (0.98, 2.83)	2.64 (1.04, 6.69)	0.24 (0.02, 0.45)
Anzahl an Patienten mit Ereignis, n (%)	29 (59.2%)	11 (35.5%)	0.058	0.041	
Hochrisiko					
N	17	8	0.74 (0.48, 1.15)	0.26 (0.03, 2.66)	-0.23 (-0.55, 0.09)
Anzahl an Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (64.7%)	7 (87.5%)	0.18	0.26	
a: Die mSAF-Population umfasst alle Patienten der Safety-Population mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline.					
b: p-Werte wurden durch den Z-Test ermittelt.					
c: Ein relatives Risiko <1 bedeutet einen Vorteil für MMB im Vergleich zu BAT. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					
Quelle: Anhang 4-G Tabelle 3.0206					

In der Studie SIMPLIFY-2 zeigt sich beim Endpunkt Gesamtrate UE \geq Grad 3 für die Subgruppenkategorie „DIPSS 2-Level Risiko zu Baseline“ kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-152: Liste aller für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien – RCT

Studie	Verfügbare Quellen		
	Studienbericht	Registereintrag	Publikation
RCT			
SIMPLIFY-1	[5]	[103-105]	[30; 97; 98]
SIMPLIFY-2	[6]	[106-108]	[30; 98; 99]
MOMENTUM	[7; 8; 114]	[109-111]	[63; 100-102]
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-153: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-154: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-155: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
	Nicht zutreffend.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-156: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
	Nicht zutreffend.					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-157: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	
	Nicht zutreffend.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-158: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-159: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-160: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-161: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-162: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend.					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-163: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für die Bewertung des Zusatznutzens werden drei RCTs (SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2 und MOMENTUM) (Evidenzstufe 1b) eingeschlossen.

Die dargestellten Ergebnisse umfassen für die Studien SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2 und MOMENTUM eine Dauer der randomisierten, kontrollierten Phase von jeweils 24 Wochen, nach deren Abschluss die Patienten bei allen drei Studien im Rahmen einer optionalen ET-Phase mit Momelotinib weiterbehandelt werden konnten (Langzeitdaten von im Median bis zu 22,3 Monaten). In den Studien wurden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit erhoben. Die Studien sind für die zu bewertende Indikation und die dossierrelevante Patientengruppe aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant.

Die Aussagekraft der für die Bewertung herangezogenen Studien ist aufgrund der Konsistenz der Ergebnisse als hoch einzuschätzen und damit für eine valide Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Momelotinib geeignet.

Aufgrund des unterschiedlichen Vorbehandlungsstatus wird die vorliegende Evidenz in diesem Modul 4 A getrennt für Patienten, die nicht mit einem JAKi vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden, dargestellt.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Momelotinib in der o.g. Indikation legt GSK die Ergebnisse der zur Zulassung eingereichten Studien SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2 und MOMENTUM vor.

4.4.2.1 Ausmaß des Zusatznutzens – JAKi-naive Patienten

Bei der Studie SIMPLIFY-1 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie, zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von 200 mg Momelotinib (einmal täglich oral) gegenüber Ruxolitinib (zweimal täglich oral) mit einer patientenindividuellen Anfangsdosierung (20 mg, 15 mg, 10 mg oder 5 mg) bei Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die zuvor keine Behandlung mit einem JAKi erhalten haben. Im Hinblick auf die Behandlung der moderaten bis schweren Anämie konnten bei Bedarf weitere supportive Maßnahmen, d. h. bedarfsgerechter Einsatz von RBC-Transfusionen, in beiden Studienarmen durchgeführt werden. Die Studie umfasste eine 24-wöchige, RCT-Phase nach deren Abschluss die Patienten im Rahmen einer optionalen ET-Phase mit Momelotinib weiterbehandelt werden konnten. Es liegen Langzeitdaten von im Median 22,3 Monaten vor. Vor dem Hintergrund, dass in Deutschland bei bestehender Therapieindikation in der Erstlinie in den meisten Fällen Ruxolitinib als Therapiestandard eingesetzt wird, bildet diese Studie den derzeitigen deutschen Behandlungsstandard für JAKi-naive Patienten ab. So gibt es für diesen Wirkstoff bereits langjährige Erfahrungen, während der Wirkstoff Fedratinib erst seit 2021 verfügbar ist [23].

In der Studie SIMPLIFY-1 wiesen nicht alle eingeschlossenen Patienten eine moderate bis schwere Anämie auf. Daher werden im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier nur die für das o. g. Anwendungsgebiet relevante Teilpopulation der ITT-Population (Patienten mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline, mITT-Population) sowie die relevante Teilpopulation der Safety-Population (mSAF-Population) dargestellt.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Das Verzerrungspotenzial der für die Bewertung identifizierten und herangezogenen Studie wurde anhand der endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte beurteilt. Details zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der für die Bewertung herangezogenen Studie erfolgte anhand der -Kriterien des CONSORT-Statements. Die Informationen zu den Kriterien wurden dem Studienbericht, statistischen Analyseplan und den Studienprotokollen entnommen (siehe Anhang 4-E).

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens wird mit der Studie SIMPLIFY-1 eine RCT (Evidenzstufe 1b) herangezogen. Die Studie ist für die zu bewertende Indikation und die dossierrelevante Patientengruppe aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant und erlaubt eine valide Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Die Studienpopulation wird anhand demografischer und krankheitsspezifischer Faktoren beschrieben. Die herangezogene Studie erfasst patientenrelevante Endpunkte innerhalb der Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit (UE). Die Patientenrelevanz der Endpunkte und Validität der Messinstrumente werden überprüft und diskutiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die nachfolgende Tabelle 4-164 beschreibt die patientenrelevanten Ergebnisse für die RCT-Phase der Studie SIMPLIFY-1 bei JAKi-naiven MF-Patienten mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline und Symptomen oder Splenomegalie zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens einer Momelotinib-Behandlung im Vergleich zu Ruxolitinib. Die Ergebnisse der ET-Phase der Studie SIMPLIFY-1 werden supportiv im Anhang 4-I dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-164: Ergebnisse der RCT-Phase der Studie SIMPLIFY-1 für JAKi-naive Patienten – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=86) vs. Ruxolitinib (N=94) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
SIMPLIFY-1		
Mortalität (mITT-Population ^{a)})		
Gesamtüberleben		
Gesamtüberleben	Anteil an verstorbenen Patienten, n (%): 5 (5.8%) vs. 1 (1.1%) Median (95% KI) (Monate): NE (5.68, NE) vs. NE (NE, NE) HR (adjustiert): 6.04 (0.69, 53.18); 0.080	-
Morbidität (mITT-Population ^{a)})		
Leukämische Transformation		
Zeit bis zur leukämischen Transformation	Anteil an Patienten mit leukämischer Transformation, n (%): 1 (1.2%) vs. 0 Median (95% KI) (Monate): NE (NE, NE) vs. NE (NE, NE) HR (adjustiert): >999.99 (0.00, NE); 0.14	-
Milz- und Symptomansprechen		
<i>Milzansprechen</i>		
Milzansprechrage zu Woche 24	Responder, n (%): 27 (31.4%) vs. 31 (33.0%) Inverses RR (adjustiert): 1.00 (0.65, 1.52); 0.98	-
<i>Symptomansprechen mittels MPN-SAF</i>		
Responderanalyse zum MPN-SAF Mean Symptom Score zu Woche 24 - Ansprechen definiert als Verbesserung des MSS27 um ≥15% der Skalenspannweite	Responder, n (%): 18 (20.9%) vs. 19 (20.2%) Inverses RR (adjustiert): 1.03 (0.60, 1.77); 0.91	-
<i>Symptomansprechen mittels mMPN-SAF TSS</i>		
Responderanalyse zum Symptomansprechen mittels TSS zu	MMB (N=84) vs. RUX (N=93) Responder, n (%): 21 (25.0%) vs. 33 (35.5%)	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=86) vs. Ruxolitinib (N=94) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
SIMPLIFY-1		
Woche 24 – Ansprechen definiert als Reduktion des TSS um $\geq 50\%$ vom Baseline-Wert	Inverses RR (adjustiert): 1.47 (0.93, 2.32); 0.098	
Zeit bis zum Symptomansprechen mittels TSS – Ansprechen definiert als Reduktion des TSS um $\geq 50\%$ vom Baseline-Wert	<i>Anteil an Patienten mit Symptomansprechen, n (%):</i> 32 (37.2%) vs. 39 (41.5%) <i>Median (95% KI) (Wochen):</i> NE (20.14, NE) vs. NE (23.71, NE) Inverses HR (adjustiert): 1.13 (0.71, 1.82); 0.66	-
<i>Fatigue mittels BFI</i>		
Responderanalyse: Verbesserung des BFI um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 24	<i>Responder, n (%):</i> 21 (24.4%) vs. 26 (27.7%) Inverses RR (unadjustiert)^b: 1.13 (0.69, 1.86); 0.62	-
Responderanalyse: Verschlechterung des BFI um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 24	<i>Responder, n (%):</i> 7 (8.1%) vs. 4 (4.3%) RR (adjustiert): 1.80 (0.55, 5.88); 0.33	-
Transfusionsbezogene Endpunkte		
<i>Transfusionsunabhängigkeit</i>		
Anteil an Patienten ohne RBC-Transfusion und ohne Hb-Wert < 8 g/dl für 24 Wochen (während der RCT-Phase)	<i>Responder, n (%):</i> 29 (33.7%) vs. 16 (17.0%) Inverses RR (adjustiert): 0.44 (0.26, 0.73); 0.002	erheblich
Anteil an Patienten ohne RBC-Transfusion für 24 Wochen (während der RCT-Phase)	<i>Responder, n (%):</i> 33 (38.4%) vs. 19 (20.2%) Inverses RR (adjustiert): 0.47 (0.30, 0.75); 0.001	beträchtlich
Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit ^c zu Woche 24	<i>Responder, n (%):</i> 40 (46.5%) vs. 25 (26.6%) Inverses RR (adjustiert): 0.53 (0.35, 0.78); 0.001	beträchtlich
Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit ^c zu Woche 24 für Patienten der mITT, die zu Baseline TD waren	MMB (N=49) vs. RUX (N=43) <i>Responder, n (%):</i> 16 (32.7%) vs. 8 (18.6%) Inverses RR (adjustiert): 0.56 (0.27, 1.18); 0.13	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=86) vs. Ruxolitinib (N=94) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
SIMPLIFY-1		
Zeit bis zur RBC-Transfusionsunabhängigkeit	Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit, n (%): 47 (54.7%) vs. 31 (33.0%) Median (95% KI) (Wochen): 14.29 (12.14, 23.57) vs. NE (NE, NE) Inverses HR (adjustiert): 0.31 (0.19, 0.50); <0.001	erheblich
<i>Transfusionsabhängigkeit</i>		
Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsabhängigkeit ^d zu Woche 24	Anzahl an Patienten, die TD sind, n (%): 41 (47.7%) vs. 58 (61.7%) RR (adjustiert): 0.74 (0.57, 0.96); 0.024	gering
<i>Sonstige transfusionsbezogene Analysen</i>		
Zeit bis zur ersten RBC-Transfusion	Anteil an Patienten mit erster RBC-Transfusionseinheit, n (%): 48 (55.8%) vs. 74 (78.7%) Median (95% KI) (Wochen): 10.14 (5.14, NE) vs. 4.71 (4.14, 6.29) HR (adjustiert): 0.56 (0.39, 0.81); 0.003	beträchtlich
Zeit bis zur dritten RBC-Transfusion (ergänzend dargestellt)	Anteil an Patienten mit dritter RBC-Transfusionseinheit, n (%): 34 (39.5%) vs. 70 (74.5%) Median (95% KI) (Wochen): NE (14.71, NE) vs. 8.21 (6.57, 10.14) HR (adjustiert): 0.36 (0.24, 0.55); <0.001	erheblich
Zeit bis zur fünften RBC-Transfusion (ergänzend dargestellt)	Anteil an Patienten mit fünfter RBC-Transfusionseinheit, n (%): 27 (31.4%) vs. 55 (58.5%) Median (95% KI) (Wochen): NE (NE, NE) vs. 14.14 (10.29, NE) HR (adjustiert): 0.41 (0.25, 0.65); <0.001	erheblich
Patient Global Impression of Change (PGIC)		
Responderanalyse: positive Responder (definiert als Patienten mit jeglicher Symptomverbesserung, also „ganz erheblich verbessert“, „deutlich verbessert“ oder „geringfügig verbessert“) zu Woche 24	Responder, n (%): 55 (64.0%) vs. 70 (74.5%) Inverses RR (adjustiert): 1.19 (0.97, 1.44); 0.088	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=86) vs. Ruxolitinib (N=94) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
SIMPLIFY-1		
Responderanalyse: negative Responder (definiert als Patienten mit jeglicher Symptomverschlechterung, also „ganz erheblich verschlechtert“, „deutlich verschlechtert“ oder „geringfügig verschlechtert“) zu Woche 24	Responder, n (%): 5 (5.8%) vs. 5 (5.3%) RR (unadjustiert)^b : 1.09 (0.33, 3.65); 0.88	-
EQ 5D-VAS		
Responderanalyse: Verbesserung im EQ 5D-VAS-Score um ≥15% der Skalenspannweite zu Woche 24	Responder, n (%): 20 (23.3%) vs. 21 (22.3%) Inverses RR (unadjustiert)^b : 0.96 (0.56, 1.65); 0.88	-
Responderanalyse: Verschlechterung im EQ 5D-VAS-Score um ≥15% der Skalenspannweite zu Woche 24	Responder, n (%): 6 (7.0%) vs. 8 (8.5%) RR (unadjustiert)^b : 0.82 (0.30, 2.27); 0.70	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mITT-Population^a)		
Short Form Questionnaire-36 Version 2 (SF-36 v2)^e		
Responderanalyse: Verbesserung des PCS um ≥15% der Skalenspannweite zu Woche 24	Responder, n (%): 13 (15.1%) vs. 9 (9.6%) Inverses RR (adjustiert) : 0.67 (0.30, 1.48); 0.32	-
Responderanalyse: Verschlechterung des PCS um ≥15% der Skalenspannweite zu Woche 24	Responder, n (%): 2 (2.3%) vs. 5 (5.3%) RR (unadjustiert)^b : 0.44 (0.09, 2.20); 0.31	-
Responderanalyse: Verbesserung des MCS um ≥15% der Skalenspannweite zu Woche 24	Responder, n (%): 6 (7.0%) vs. 10 (10.6%) Inverses RR (unadjustiert)^b : 1.52 (0.58, 4.02); 0.39	-
Responderanalyse: Verschlechterung des MCS um ≥15% der Skalenspannweite zu Woche 24	Responder, n (%): 4 (4.7%) vs. 5 (5.3%) RR (unadjustiert)^b : 0.87 (0.24, 3.15); 0.84	-
Sicherheit (mSAF-Population^f)		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=86) vs. Ruxolitinib (N=94) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
SIMPLIFY-1		
Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad)	Anzahl an Patienten mit UE, n (%): 81 (94.2%) vs. 91 (96.8%) RR (unadjustiert): 0.97 (0.91, 1.04); 0.40	-
Gesamtrate UE ≤ Grad 2	Anzahl an Patienten mit UE ≤ Grad 2, n (%): 77 (89.5%) vs. 90 (95.7%) RR (unadjustiert): 0.94 (0.86, 1.02); 0.12	-
Gesamtrate UE ≥ Grad 3	Anzahl an Patienten mit UE ≥ Grad 3, n (%): 42 (48.8%) vs. 52 (55.3%) RR (unadjustiert): 0.88 (0.67, 1.17); 0.39	-
Gesamtrate SUE	Anzahl an Patienten mit SUE, n (%): 26 (30.2%) vs. 23 (24.5%) RR (unadjustiert): 1.24 (0.77, 1.99); 0.39	-
Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UE	Anzahl an Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE, n (%): 17 (19.8%) vs. 5 (5.3%) RR (unadjustiert): 3.72 (1.43, 9.64); 0.007	-
Gesamtrate UESI (jeglicher Schweregrad)	Anzahl an Patienten mit UESI (jeglicher Schweregrad), n (%): 79 (91.9%) vs. 88 (93.6%) RR (unadjustiert): 0.98 (0.90, 1.07); 0.65	-
Gesamtrate UESI ≤ Grad 2	Anzahl an Patienten mit UESI ≤ Grad 2, n (%): 76 (88.4%) vs. 87 (92.6%) RR (unadjustiert): 0.95 (0.87, 1.05); 0.34	-
Gesamtrate UESI ≥ Grad 3	Anzahl an Patienten mit UESI ≥ Grad 3, n (%): 33 (38.4%) vs. 26 (27.7%) RR (unadjustiert): 1.39 (0.91, 2.12); 0.13	-
Gesamtrate schwerwiegende UESI	Anzahl an Patienten mit schwerwiegenden UESI, n (%): 24 (27.9%) vs. 19 (20.2%) RR (unadjustiert): 1.38 (0.82, 2.34); 0.23	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=86) vs. Ruxolitinib (N=94) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
SIMPLIFY-1		
<p>Im gesamten Modul 4 wird zur Trennung der Dezimalstellen ein Punkt “.” verwendet (englische Schreibweise). Bei OR, RR und HR sollte ein Nutzen zugunsten der Studienbehandlung immer einem Risiko oder einer Ratio unter 1 entsprechen. Daher werden im gesamten Modul 4 für binäre Endpunkte bzw. Ereigniszeitanalysen mit einem positiven Ergebnis das inverse RR sowie das inverse OR bzw. das inverse HR angegeben.</p> <p>a: Die mITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline</p> <p>b: Wenn bei adjustierten Analysen (Wirksamkeitsendpunkte) des relativen Risikos keine Ergebnisse berechnet werden können, weil das modifizierte Poisson-Regressionsmodell nicht konvergiert und diese Werte als NE dargestellt werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3), wird das unadjustierte relative Risiko zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>c: Transfusionsunabhängigkeit (Transfusion Independence, TI) wird definiert als: keine RBC-Transfusionen und Hämoglobinlevel nicht <8 g/dl in den vorangegangenen 12 Wochen. Fälle, die mit klinisch manifesten Blutungen einhergehen werden ausgeschlossen.</p> <p>d: Transfusionsabhängigkeit (Transfusion Dependence, TD) wird definiert als: mindestens 4 Einheiten an RBC-Transfusionen oder Hämoglobinlevel <8 g/dl in den vorangegangenen 8 Wochen. Fälle, die mit klinisch manifesten Blutungen einhergehen werden ausgeschlossen.</p> <p>e: Beim SF36 v2 zeigt sich bei der Responderanalyse Verschlechterung der Domäne „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ um ≥15% der Skalenspannweite zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil für Momelotinib (RR=0.25 (0.07, 0.86); p=0.027).</p> <p>f: Die mSAF-Population umfasst alle randomisierten Patienten mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline, die mindestens eine Dosis eines randomisierten Studienmedikaments erhalten haben.</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>		

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Momelotinib zur Behandlung von JAKi-naiven Patienten mit moderater bis schwerer Anämie im Vergleich zu Ruxolitinib wurde anhand der dossierrelevanten Teilpopulation (Patienten mit Hb-Wert zu Baseline <10 g/dl, mITT, mSAF) der bewertungsrelevanten Zulassungsstudie SIMPLIFY-1 untersucht.

Hierbei wurden patientenrelevante Endpunkte innerhalb der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit (UE) analysiert. Die zugrundeliegende Evidenz beruht auf einer RCT (Evidenzstufe 1b) mit geringem Verzerrungspotenzial und ist somit belastbar.

So zeigten sich in der Studie SIMPLIFY-1 bei den folgenden patientenrelevanten Endpunkten statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0.05$) zugunsten von Momelotinib im Vergleich zu Ruxolitinib:

Morbidität

- Transfusionsunabhängigkeit
 - Anteil an Patienten ohne RBC-Transfusion und ohne Hb-Wert <8 g/dl für 24 Wochen (während der RCT-Phase)
 - Anteil an Patienten ohne RBC-Transfusion für 24 Wochen (während der RCT-Phase)
 - Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24
 - Zeit bis zur RBC-Transfusionsunabhängigkeit
- Transfusionsabhängigkeit
 - Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsabhängigkeit zu Woche 24
- Sonstige transfusionsbezogene Analysen
 - Zeit bis zur ersten RBC-Transfusion
 - Zeit bis zur dritten RBC-Transfusion (ergänzend dargestellt)
 - Zeit bis zur fünften RBC-Transfusion (ergänzend dargestellt)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- SF-36 v2 Domäne „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ (Verschlechterung, Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24

Die JAKi-naiven Patienten mit moderater bis schwerer Anämie profitieren folglich von der Therapie mit Momelotinib gegenüber Ruxolitinib insbesondere hinsichtlich eines signifikant reduzierten Transfusionsbedarfs bei vergleichbaren Milzansprechraten. Gleichzeitig zeigt sich die Wirksamkeit von Momelotinib auch hinsichtlich des Symptomansprechens. Dies ist besonders deswegen von Relevanz, da krankheitsbedingte Splenomegalie oder konstitutionelle Symptome und Anämie – häufig einhergehend mit weiteren Zytopenien – die klinischen Hauptmerkmale der MF bilden [24].

Insgesamt 38% aller Patienten mit MF weisen zum Zeitpunkt ihrer Diagnose einen Hb-Wert <10 g/dl auf und sind somit bereits anämisch; annähernd alle Patienten entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung eine Anämie und in der Folge eine Transfusionsabhängigkeit [32; 33]. Anämie und Transfusionsabhängigkeit stellen unabhängige Indikatoren für eine schlechte Prognose dar und korrelieren invers mit der Lebensqualität und dem Gesamtüberleben [31]. Da sowohl die Anämie selbst als auch die mit der Anämie verbundenen RBC-Transfusionen und deren Nebenwirkungen und Folgekomplikationen zu einer relevanten Belastung der Patienten führen [32; 33], ist die spezifische Behandlung der Anämie und in der Folge (langfristige) Vermeidung regelhafter RBC-Transfusionen ein wichtiges Therapieziel bei MF.

In der Studie SIMPLIFY-1 benötigten insgesamt 33.7% der Patienten im Momelotinib-Arm *für einen Zeitraum von 24 Wochen* keine RBC-Transfusion und wiesen gleichzeitig in diesem Zeitraum *keinen* Hb-Wert <8 g/dl auf; im Ruxolitinib-Arm traf dies nur für 17.0% der Patienten zu (inverses RR=0.44 (0.26, 0.73); $p=0.002$). Dieser Behandlungsvorteil für Momelotinib zeigt sich ebenfalls, wenn man nur den Anteil an Patienten *ohne* RBC-Transfusion für 24 Wochen betrachtet (inverses RR=0.47 (0.30, 0.75); $p=0.001$).

Zudem wurde in der Studie SIMPLIFY-1 die Transfusionsunabhängigkeit auch als alleinstehender Endpunkt definiert, nämlich als keine RBC-Transfusionen und kein Hb-Wert <8 g/dl *in den vorangegangenen 12 Wochen*. Ungefähr die Hälfte aller Patienten unter Momelotinib erreichte eine RBC-Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24 ($n = 40$; 46.5%); im Ruxolitinib-Arm waren es nur 26.6% ($n = 25$; inverses RR=0.53 (0.35, 0.78); $p=0.001$). Ebenso erreichten die Patienten im Momelotinib-Arm die Transfusionsunabhängigkeit signifikant schneller als unter einer Behandlung mit Ruxolitinib (Inverses HR=0.31 (0.19, 0.50); $p<0.001$).

Diese langfristige Vermeidung regelhafter RBC-Transfusionen unter Momelotinib spiegelt sich ebenfalls in der signifikant verlängerten Zeit bis zur ersten (HR=0.56 (0.39, 0.81); $p=0.003$), dritten (HR=0.36 (0.24, 0.55); $p<0.001$) oder fünften (HR=0.41 (0.25, 0.65); $p<0.001$) RBC-Transfusion eines Patienten wider. Die mediane Zeit bis zur ersten RBC-Transfusion betrug im Momelotinib-Arm 10.14 Wochen (95% KI: 5.14, NE) gegenüber 4.71 Wochen (95% KI: 4.14, 6.29) im Ruxolitinib-Arm.

Auch bei der Vermeidung einer Transfusionsabhängigkeit zeigen sich Vorteile für die Therapie mit Momelotinib. Transfusionsabhängigkeit wurde in der Studie SIMPLIFY-1 definiert als mindestens 4 Einheiten RBC-Transfusionen oder einen Hb-Wert <8 g/dl *in den vorangegangenen 8 Wochen* und wird ergänzend zur Transfusionsunabhängigkeit dargestellt.

Im Momelotinib-Arm waren zu Woche 24 insgesamt 47.7% der Patienten transfusionsabhängig (41 Patienten), im Ruxolitinib-Arm waren es 61.7% der Patienten (58 Patienten). Das Risiko, unter Therapie mit Momelotinib über 24 Wochen transfusionsabhängig zu sein, ist somit um 26% geringer als unter Therapie mit Ruxolitinib (RR=0.74 (0.57, 0.96); p=0.024). In der Gesamtschau zeigt sich in der transfusionsbezogenen Endpunktkategorie ein beträchtlicher Zusatznutzen von Momelotinib.

Konsistent zu den Ergebnissen in den Transfusionsendpunkten zeigen die Ergebnisse auch in der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung, dass unter der Therapie mit Momelotinib das Risiko der durch den Patienten berichteten Verschlechterung der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung zu Woche 24, gemessen anhand des SF-36 v2, um 75% geringer war als unter der Behandlung mit Ruxolitinib (RR=0.25 (0.07, 0.86); p=0.027).

Diese Vorteile ergaben sich bei einem gleichzeitig gut vorhersehbaren und kontrollierbaren Sicherheitsprofil von Momelotinib. So gab es in der Studie SIMPLIFY-1 keine signifikanten Behandlungsunterschiede bei den Gesamtraten der UE, der UE nach Schweregrad, der SUE oder Gesamtraten der UESI.

Zwar brachen 17 (19.8%) in den Momelotinib-Arm randomisierte Patienten der bewertungsrelevanten Studienpopulation die Behandlung während der doppelblinden Behandlungsphase aufgrund von UE ab, im Ruxolitinib-Arm waren es 5 Patienten (5.3%) (RR=3.72 (1.43, 9.64); p=0.007). Es ist jedoch anzumerken, dass gemäß Studienprotokoll die Dosis von Momelotinib und Ruxolitinib beim Auftreten von UE schrittweise reduziert oder ausgeschlichen und abgesetzt werden konnte – hierbei konnte die Dosis von Ruxolitinib häufiger angepasst werden als von Momelotinib, bevor die Behandlung unterbrochen werden musste oder ein Therapieabbruch erfolgte. In der Studienpopulation der Studie SIMPLIFY-1 wurde bei mehr als doppelt so vielen Patienten, die in den Ruxolitinib-Arm randomisiert wurden, als bei Patienten, die mit Momelotinib behandelt wurden, die Dosis der Studienmedikation reduziert oder die Therapie unterbrochen (56.0% versus 26.2%) [5]. Die im Studienprotokoll festgelegten Bestimmungen zur Dosismodifikation könnten somit zu einem höheren Anteil an Dosisreduktionen im Ruxolitinib-Arm und in der Folge geringeren Anteil an Therapieabbrüchen unter Therapie mit Ruxolitinib geführt haben [22].

Ausmaß des Zusatznutzens: JAKi-naive Patienten

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

4.4.2.2 Ausmaß des Zusatznutzens – Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten

SIMPLIFY-2

Die Studie SIMPLIFY-2 ist eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Ermittlung der Wirksamkeit und Sicherheit von Momelotinib im Vergleich zu BAT bei Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit vorangegangener Ruxolitinib-Therapie, die unter Ruxolitinib transfusionsbedürftig waren oder eine schwere (\geq Grad 3) Thrombozytopenie, Anämie oder Blutung einhergehend mit reduzierter Dosis von Ruxolitinib entwickelt haben. Die Patienten, die in den Momelotinib-Arm randomisiert wurden, erhielten den Wirkstoff als Tablette in einer Anfangsdosierung von 200 mg zur Einnahme einmal täglich. Die Patienten im BAT-Behandlungsarm erhielten eine patientenindividuelle Behandlung nach Maßgabe des Prüfarztes und in Übereinstimmung mit dem Behandlungsstandard. Die Therapie im Rahmen der BAT konnte während der Studie jederzeit geändert werden.

Die eingeschlossenen Patienten wurden bereits mit dem JAKi Ruxolitinib therapiert und die meisten Patienten (88.5%), die in den Vergleichsarm randomisiert worden waren, erhielten trotz der mit der vorangegangenen Behandlung assoziierten Toxizitäten wie Anämie und/oder Thrombozytopenie gemäß patientenindividueller Prüfarztentscheidung weiterhin Ruxolitinib als beste verfügbare Therapie. Dieses Vorgehen ist aus Mangel an Alternativen auch aktuell eine häufig eingesetzte Strategie in der Therapiefortführung nach Ruxolitinib-Vorthherapie. Hierbei wird die Behandlung mit Ruxolitinib trotz hämatologischer Komplikationen nach einer Dosisanpassung und/oder einer Therapieunterbrechung fortgesetzt („Re-Challenge“) [34-36]. Somit spiegelt die Behandlung mit Ruxolitinib als BAT auch bei Ruxolitinib-vorbehandelten Patienten einen gängigen Therapiestandard zur spezifischen Behandlung der MF wider und ermöglicht die Untersuchung des Nutzens einer Therapieumstellung zu Momelotinib.

Im Rahmen eines früheren Verfahrens wurde die Frage, ab welchem Zeitpunkt von einem Ruxolitinib-Versagen oder fehlenden Ansprechen auf Ruxolitinib auszugehen ist, aus klinischer Sicht erörtert. Gemäß der Fachinformation von Ruxolitinib sollte die Behandlung nach 6 Monaten beendet werden, falls es zu keiner Reduktion der Milzgröße oder Verbesserung der Symptome seit dem Beginn der Therapie gekommen ist [37]. Auch nach Einschätzung des G-BA liegt ein Versagen einer Ruxolitinib-Therapie vor, wenn eine fehlende Verbesserung der Symptomatik oder ein fehlendes Ansprechen innerhalb von 6 Monaten ab Behandlungsbeginn oder eine (möglicherweise bereits früher eintretende) Intoleranz gegenüber Ruxolitinib auftritt [4]. In der klinischen Praxis erfolgt eine Therapieumstellung allerdings häufig schon früher, beispielsweise nach drei Monaten, wenn kein ausreichendes Ansprechen mit Ruxolitinib erreicht wird oder Unverträglichkeiten oder schwerwiegende Ereignisse auftreten [38]. Da eine Therapieumstellung damit auch zu einem früheren Zeitpunkt vorteilhaft sein kann, sollten die aus der Fachinformation von Ruxolitinib hervorgehenden sechs Monate als maximale Obergrenze für einen Therapieversuch gesehen werden. Eine Therapieumstellung sollte außerdem von weiteren Faktoren abhängig gemacht werden, da es keine formale Definition eines „JAKi-Versagens“ oder fehlenden Ansprechens gibt und die Krankheit bei den Patienten auf unterschiedliche Weise fortschreiten kann. Beispielsweise sollte bei der Beurteilung des Therapieerfolgs von Ruxolitinib nicht nur die Therapieresistenz oder das Ansprechen auf die

Therapie bzw. der Verlust des ursprünglichen Ansprechens herangezogen werden, sondern auch das Auftreten von Zytopenien und der damit einhergehenden Dosisreduktionen, ein erhöhter Transfusionsbedarf und eine Verschlechterung der Lebensqualität [29]. Dies spiegelt sich ebenfalls im Patientenkollektiv der Studie SIMPLIFY-2 wider und stellt die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sicher.

Die Studie SIMPLIFY-2 umfasste eine 24 Wochen andauernde RCT-Phase, nach deren Abschluss die Patienten im Rahmen einer ET-Phase mit Momelotinib weiterbehandelt werden konnten (Langzeitdaten von im Median bis zu 14,16 Monaten). Für die Studie SIMPLIFY-2 wird die für das Anwendungsgebiet relevante Teilpopulation der ITT-Population dargestellt (Patienten mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline, mITT-Population, mSAF).

MOMENTUM

Bei der Studie MOMENTUM handelt es sich um eine internationale, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie zur Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von 200 mg Momelotinib (einmal täglich oral) gegenüber Danazol (600 mg Tagesgesamtdosis oral) bei Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die zuvor mit einem zugelassenen JAKi behandelt wurden. Dabei hatten alle eingeschlossenen Patienten eine vorangegangene Therapie mit Ruxolitinib und 9 Patienten (4.6%) ebenfalls eine Therapie mit Fedratinib. Die RCT-Phase umfasste 24 Wochen. Patienten, die den randomisierten Behandlungszeitraum abschlossen (inkl. von Patienten aus dem Vergleichsarm, die die Behandlung mit Danazol aufgrund einer Progression der Milzerkrankung oder aus anderen Gründen vorzeitig abgebrochen, aber die geplanten Untersuchungen bis Woche 24 abgeschlossen haben), konnten in eine optionale ET-Phase aufgenommen und mit Momelotinib weiterbehandelt werden (Langzeitdaten von im Median bis zu 7,67 Monaten). Die Studie wurde vom Sponsor beendet, nachdem alle Patienten mindestens 24 Wochen der ET-Phase oder das Sicherheit-Follow-up beendet hatten. Die Patienten erhielten die Möglichkeit an der Extended Access Studie SRA-MMB-4365 teilzunehmen und weiterhin mit Momelotinib behandelt zu werden sowie am Überlebens-Follow-up teilzunehmen. Für die Studie MOMENTUM wird die ITT- bzw. Safety-Population dargestellt, da gemäß den Einschlusskriterien der Studie alle Patienten der Studienpopulation einen Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline aufwiesen.

Der im Rahmen der MOMENTUM-Studie eingesetzte Komparator Danazol (Wirkstoffklasse der Androgene) wird international zur Verbesserung der Anämie bei Patienten mit fortgeschrittener MF eingesetzt. Auch im deutschen Versorgungskontext kann Danazol zur Behandlung der Anämie eingesetzt werden. Die DGHO empfiehlt nach Therapieversagen oder Unverträglichkeit der Wirkstoffe Ruxolitinib und/oder Fedratinib – alternativ oder ergänzend zur JAKi-Therapie – eine problemorientierte Strategie zur Symptomkontrolle, worunter auch eine Therapie mit Danazol gezählt wird. [23; 39]. Die Wahl des Gonadorelin-Antagonisten Danazol als Komparator wurde von der CHMP unterstützt, da der Schwerpunkt der Entwicklung von Momelotinib auf der Wirkung auf die Anämie lag [22].

Sowohl bei der Studie SIMPLIFY-2 als auch bei der Studie MOMENTUM konnte bei Bedarf eine Behandlung der moderaten bis schweren Anämie in beiden Studienarmen durchgeführt

werden. Diese Behandlung erfolgte durch supportive Maßnahmen (d. h. bedarfsgerechter Einsatz von RBC-Transfusionen).

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Das Verzerrungspotenzial der für die Bewertung identifizierten und herangezogenen Studien wurde anhand der endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte beurteilt. Details zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der für die Bewertung herangezogenen Studien erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT-Statements. Die Informationen zu den Kriterien wurden den Studienberichten, Studienprotokollen und den statistischen Analyseplänen entnommen (siehe Anhang 4-E).

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden mit den Studien SIMPLIFY-2 und MOMENTUM zwei RCTs (Evidenzstufe 1b) herangezogen. Die Studien sind für die zu bewertende Indikation und die dossierrelevante Patientengruppe aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant.

Die Studienpopulation wird anhand demografischer und krankheitsspezifischer Faktoren beschrieben. Die herangezogenen Studien erfassen – wie in Abschnitt 4.2.5.2 erläutert – patientenrelevante Endpunkte innerhalb der Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit (UE). Die Patientenrelevanz der Endpunkte und Validität der Messinstrumente werden überprüft und diskutiert.

Die Aussagekraft der eingeschlossenen Studien ist aufgrund der Konsistenz der Ergebnisse als hoch einzuschätzen und damit für eine valide Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens geeignet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Wie in Modul 3 A (Abschnitt 3.2.2) ausführlich beschrieben, treten häufig hämatologische sowie nicht-hämatologische behandlungsbedingte Toxizitäten im Rahmen der Behandlung mit den bestehenden JAKi Ruxolitinib und Fedratinib auf. Diese gehen mit zusätzlichen Belastungen für die Patienten einher. Somit ergibt sich ein Bedarf für eine Therapieumstellung zu einer effektiven Behandlungsoption, die nicht nur die MF-spezifischen Hauptmerkmale (Splénomegalie und konstitutionelle Symptome), sondern auch Anämieparameter erfolgreich adressiert, ohne das Risiko behandlungsbedingter Toxizitäten zu erhöhen.

Die nachfolgenden Tabellen (Tabelle 4-165 und Tabelle 4-166) beschreiben die patientenrelevanten Ergebnisse für die RCT-Phase der Studien SIMPLIFY-2 und MOMENTUM bei Ruxolitinib-vorbehandelten MF-Patienten mit moderater bis schwerer Anämie bzw. einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline und Symptomen oder Splénomegalie zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens einer Therapieumstellung zu Momelotinib.

Die Ergebnisse der ET-Phase der Studie SIMPLIFY-2 werden supportiv im Anhang 4-I dargestellt. Für die Studie MOMENTUM können die Daten der ET-Phase dem CSR Amendment 1 entnommen werden [8; 40].

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-165: Ergebnisse der RCT-Phase der Studie SIMPLIFY-2 für Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=66) vs. BAT (N=39) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
SIMPLIFY-2		
Mortalität (mITT-Population ^{a)})		
Gesamtüberleben		
Gesamtüberleben	Anteil an verstorbenen Patienten, n (%): 4 (6.1%) vs. 5 (12.8%) Median (95% KI) (Monate): NE (NE, NE) vs. NE (NE, NE) HR (adjustiert): 0.46 (0.12, 1.74); 0.29	-
Morbidität (mITT-Population ^{a)})		
Leukämische Transformation		
Zeit bis zur leukämischen Transformation	Anteil an Patienten mit leukämischer Transformation, n (%): 2 (3.0%) vs. 1 (2.6%) Median (95% KI) (Monate): NE (NE, NE) vs. NE (NE, NE) HR (adjustiert): 1.51 (0.13, 17.97); 0.67	-
Milz- und Symptomansprechen		
<i>Milzansprechen</i>		
Milzansprechrage zu Woche 24	Responder, n (%): 6 (9.1%) vs. 2 (5.1%) Inverses RR (adjustiert): 0.60 (0.12, 2.93); 0.53	-
<i>Symptomansprechen mittels MPN-SAF</i>		
Responderanalyse zum MPN-SAF Mean Symptom Score zu Woche 24 - Ansprechen definiert als Verbesserung des MSS27 um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite	Responder, n (%): 4 (6.1%) vs. 1 (2.6%) Inverses RR (adjustiert): 0.35 (0.04, 2.86); 0.33	-
<i>Symptomansprechen mittels mMPN-SAF TSS</i>		
Responderanalyse zum Symptomansprechen mittels TSS-	MMB (N=65) vs. BAT (N=38) Responder, n (%): 21 (32.3%) vs. 1 (2.6%)	erheblich

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=66) vs. BAT (N=39) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
SIMPLIFY-2		
Gesamtscore zu Woche 24 – Ansprechen definiert als Reduktion des TSS um $\geq 50\%$ vom Baseline-Wert	Inverses RR (adjustiert): 0.08 (0.01, 0.54); 0.010	
Zeit bis zum Symptomansprechen mittels TSS-Gesamtscore – Ansprechen definiert als Reduktion des TSS um $\geq 50\%$ vom Baseline-Wert	<i>Anteil an Patienten mit Symptomansprechen, n (%):</i> 27 (40.9%) vs. 4 (10.3%) <i>Median (95% KI) (Wochen):</i> 25.00 (16.14, NE) vs. NE (NE, NE) Inverses HR (adjustiert): 0.22 (0.08, 0.64); 0.002	erheblich
<i>Fatigue mittels BFI</i>		
Responderanalyse: Verbesserung des BFI um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 24	<i>Responder, n (%):</i> 6 (9.1%) vs. 1 (2.6%) Inverses RR (unadjustiert)^b: 0.28 (0.04, 2.26); 0.23	-
Responderanalyse: Verschlechterung des BFI um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 24	<i>Responder, n (%):</i> 6 (9.1%) vs. 3 (7.7%) RR (unadjustiert)^b: 1.18 (0.31, 4.46); 0.81	-
Transfusionsbezogene Endpunkte		
<i>Transfusionsunabhängigkeit</i>		
Anteil an Patienten ohne RBC-Transfusion und ohne Hb-Wert < 8 g/dl für 24 Wochen (während der RCT-Phase)	<i>Responder, n (%):</i> 12 (18.2%) vs. 3 (7.7%) Inverses RR (adjustiert): 0.36 (0.12, 1.07); 0.065	-
Anteil an Patienten ohne RBC-Transfusion für 24 Wochen (während der RCT-Phase)	<i>Responder, n (%):</i> 12 (18.2%) vs. 4 (10.3%) Inverses RR (adjustiert): 0.47 (0.19, 1.21); 0.12	-
Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit ^c zu Woche 24	<i>Responder, n (%):</i> 22 (33.3%) vs. 5 (12.8%) Inverses RR (adjustiert): 0.38 (0.17, 0.86); 0.021	beträchtlich
Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit ^c zu Woche 24 für Patienten der mITT, die zu Baseline TD waren	MMB (N=52) vs. BAT (N=25) <i>Responder, n (%):</i> 17 (32.7%) vs. 1 (4.0%) Inverses RR (adjustiert): 0.13 (0.02, 0.91); 0.040	gering

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=66) vs. BAT (N=39) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
SIMPLIFY-2		
Zeit bis zur RBC-Transfusionsunabhängigkeit ^d	Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit, n (%): 25 (37.9%) vs. 7 (17.9%) Median (95% KI) (Wochen): NE (19.29, NE) vs. NE (NE, NE) Inverses HR (adjustiert): 0.32 (0.13, 0.79); 0.012	beträchtlich
<i>Transfusionsabhängigkeit</i>		
Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsabhängigkeit zu Woche 24	Anzahl an Patienten, die TD sind, n (%): 39 (59.1%) vs. 28 (71.8%) RR (adjustiert): 0.85 (0.64, 1.12); 0.24	-
<i>Sonstige transfusionsbezogene Analysen</i>		
Zeit bis zur ersten RBC-Transfusion	Anteil an Patienten mit erster RBC-Transfusionseinheit, n (%): 53 (80.3%) vs. 33 (84.6%) Median (95% KI) (Wochen): 2.00 (1.29, 3.43) vs. 2.14 (1.43, 4.29) HR (adjustiert): 0.75 (0.47, 1.19); 0.27	-
Zeit bis zur dritten RBC-Transfusion (ergänzend dargestellt)	Anteil an Patienten mit dritter RBC-Transfusionseinheit, n (%): 43 (65.2%) vs. 31 (79.5%) Median (95% KI) (Wochen): 8.00 (5.29, 11.14) vs. 6.00 (4.14, 10.14) HR (adjustiert): 0.57 (0.35, 0.93); 0.066	-
Zeit bis zur fünften RBC-Transfusion (ergänzend dargestellt)	Anteil an Patienten mit fünfter RBC-Transfusionseinheit, n (%): 36 (54.5%) vs. 27 (69.2%) Median (95% KI) (Wochen): 14.71 (8.43, NE) vs. 9.86 (6.57, 16.00) HR (adjustiert): 0.58 (0.34, 0.97); 0.079	-
Patient Global Impression of Change (PGIC)		
Responderanalyse: positive Responder (definiert als Patienten mit jeglicher Symptomverbesserung, also „ganz erheblich verbessert“, „deutlich verbessert“ oder „geringfügig verbessert“) zu Woche 24	Responder, n (%): 35 (53.0%) vs. 10 (25.6%) Inverses RR (adjustiert): 0.51 (0.29, 0.89); 0.018	beträchtlich

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=66) vs. BAT (N=39) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
SIMPLIFY-2		
Responderanalyse: negative Responder (definiert als Patienten mit jeglicher Symptomverschlechterung, also „ganz erheblich verschlechtert“, „deutlich verschlechtert“ oder „geringfügig verschlechtert“) zu Woche 24	<i>Responder, n (%)</i> : 3 (4.5%) vs. 8 (20.5%) RR (unadjustiert)^b : 0.22 (0.06, 0.79); 0.020	beträchtlich
EQ 5D-VAS		
Responderanalyse: Verbesserung im EQ 5D-VAS-Score um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 24	<i>Responder, n (%)</i> : 9 (13.6%) vs. 6 (15.4%) Inverses RR (adjustiert) : 1.10 (0.41, 2.92); 0.85	-
Responderanalyse: Verschlechterung im EQ 5D-VAS-Score um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 24	<i>Responder, n (%)</i> : 5 (7.6%) vs. 2 (5.1%) RR (unadjustiert)^b : 1.48 (0.30, 7.25); 0.63	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mITT-Population^a)		
Short Form Questionnaire-36 Version 2 (SF-36 v2)^e		
Responderanalyse: Verbesserung des PCS um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 24	<i>Responder, n (%)</i> : 4 (6.1%) vs. 0 Inverses RR (unadjustiert)^b : 0.19 (0.01, 3.37); 0.26	-
Responderanalyse: Verschlechterung des PCS um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 24	<i>Responder, n (%)</i> : 2 (3.0%) vs. 1 (2.6%) RR (unadjustiert)^b : 1.18 (0.11, 12.61); 0.89	-
Responderanalyse: Verbesserung des MCS um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite	<i>Responder, n (%)</i> : 3 (4.5%) vs. 4 (10.3%) Inverses RR (adjustiert) : 1.81 (0.43, 7.62); 0.42	-
Responderanalyse: Verschlechterung des MCS um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite	<i>Responder, n (%)</i> : 3 (4.5%) vs. 3 (7.7%) RR (unadjustiert) : 0.59 (0.13, 2.79); 0.51	-
Sicherheit (mSAF-Population^f)		
Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad)	<i>Anzahl an Patienten mit UE, n (%)</i> : 66 (100.0%) vs. 35 (89.7%)	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=66) vs. BAT (N=39) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
SIMPLIFY-2		
	RR (unadjustiert): 1.12 (1.00, 1.25); 0.051	
Gesamtrate UE ≤ Grad 2	Anzahl an Patienten mit UE ≤ Grad 2, n (%): 64 (97.0%) vs. 34 (87.2%) RR (unadjustiert): 1.11 (0.98, 1.26); 0.10	-
Gesamtrate UE ≥ Grad 3	Anzahl an Patienten mit UE ≥ Grad 3, n (%): 40 (60.6%) vs. 18 (46.2%) RR (unadjustiert): 1.31 (0.89, 1.94); 0.17	-
Gesamtrate SUE	Anzahl an Patienten mit SUE, n (%): 23 (34.8%) vs. 9 (23.1%) RR (unadjustiert): 1.51 (0.78, 2.93); 0.22	-
Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UE	Anzahl an Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE, n (%): 14 (21.2%) vs. 1 (2.6%) RR (unadjustiert): 8.27 (1.13, 60.51); 0.037	-
Gesamtrate UESI (jeglicher Schweregrad)	Anzahl an Patienten mit UESI (jeglicher Schweregrad), n (%): 65 (98.5%) vs. 34 (87.2%) RR (unadjustiert): 1.13 (1.00, 1.28); 0.054	-
Gesamtrate UESI ≤ Grad 2	Anzahl an Patienten mit UESI ≤ Grad 2, n (%): 64 (97.0%) vs. 34 (87.2%) RR (unadjustiert): 1.11 (0.98, 1.26); 0.10	-
Gesamtrate UESI ≥ Grad 3	Anzahl an Patienten mit UESI ≥ Grad 3, n (%): 30 (45.5%) vs. 14 (35.9%) RR (unadjustiert): 1.27 (0.77, 2.08); 0.35	-
Gesamtrate schwerwiegende UESI	Anzahl an Patienten mit schwerwiegenden UESI, n (%): 21 (31.8%) vs. 9 (23.1%) RR (unadjustiert): 1.38 (0.70, 2.70); 0.35	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=66) vs. BAT (N=39) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
SIMPLIFY-2		
<p>Im gesamten Modul 4 wird zur Trennung der Dezimalstellen ein Punkt “.” verwendet (englische Schreibweise). Bei OR, RR und HR sollte ein Nutzen zugunsten der Studienbehandlung immer einem Risiko oder einer Ratio unter 1 entsprechen. Daher werden im gesamten Modul 4 für binäre Endpunkte bzw. Ereigniszeitanalysen mit einem positiven Ergebnis das inverse RR sowie das inverse OR bzw. das inverse HR angegeben.</p> <p>a: Die mITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline</p> <p>b: Wenn bei adjustierten Analysen (Wirksamkeitsendpunkte) des relativen Risikos keine Ergebnisse berechnet werden können, weil das modifizierte Poisson-Regressionsmodell nicht konvergiert und diese Werte als NE dargestellt werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3), wird das unadjustierte relative Risiko zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>c: Transfusionsunabhängigkeit (Transfusion Independence, TI) wird definiert als: keine RBC-Transfusionen und Hämoglobinlevel nicht <8 g/dl in den vorangegangenen 12 Wochen. Fälle, die mit klinisch manifesten Blutungen einhergehen werden ausgeschlossen.</p> <p>d: Transfusionsabhängigkeit (Transfusion Dependence, TD) wird definiert als: mindestens 4 Einheiten an RBC-Transfusionen oder Hämoglobinlevel <8 g/dl in den vorangegangenen 8 Wochen. Fälle, die mit klinisch manifesten Blutungen einhergehen werden ausgeschlossen.</p> <p>e: Beim SF36 v2 zeigt sich bei der Responderanalyse Verschlechterung der Domäne „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ um ≥15% der Skalenspannweite zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil für Momelotinib (RR=0.19 (0.04, 0.81); p=0.025).</p> <p>f: Die mSAF-Population umfasst alle randomisierten Patienten mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline, die mindestens eine Dosis eines randomisierten Studienmedikaments erhalten haben</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-166: Ergebnisse der RCT-Phase der Studie MOMENTUM für Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=130) vs. Danazol (N=65) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
MOMENTUM		
Mortalität (ITT-Population)		
Gesamtüberleben	<i>Anteil an verstorbenen Patienten, n (%):</i> 15 (11.5%) vs. 13 (20.0%) <i>Median (95% KI) (Monate):</i> NC (NC, NC) vs. NC (NC, NC) HR: 0.506 (0.238, 1.076); 0.0719	-
Morbidität (ITT-Population)		
Milz- und Symptomansprechen		
<i>Milzansprechen</i>		
Milzansprechrage zu Woche 24	<i>Responder, n (%):</i> 29 (22.3%) vs. 2 (3.1%) Inverses RR (adjustiert): 0.15 (0.04, 0.58); 0.006	erheblich
Anteil an Patienten mit bestätigter Milzprogression	<i>Responder, n (%):</i> 2 (1.5%) vs. 6 (9.2%) RR (unadjustiert)^a: 0.17 (0.03, 0.80); 0.026	beträchtlich
<i>Symptomansprechen mittels MFSAF v4.0 TSS</i>		
Responderanalyse zum Symptomansprechen mittels TSS-Gesamtscore zu Woche 24 – Ansprechen definiert als Reduktion des TSS um $\geq 50\%$ vom Baseline-Wert	<i>Responder, n (%):</i> 32 (24.6%) vs. 6 (9.2%) Inverses RR (unadjustiert)^a: 0.38 (0.17, 0.85); 0.019	beträchtlich
Transfusionsbezogene Endpunkte		
<i>Transfusionsunabhängigkeit</i>		
Anteil an Patienten ohne transfundierte RBC-Einheiten während der 24-wöchigen RCT-Phase (Auswertung für Patienten der ITT)	<i>Responder, n (%):</i> 46 (35.4%) vs. 11 (16.9%) Inverses RR (unadjustiert)^a: 0.48 (0.27, 0.86); 0.014	beträchtlich

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=130) vs. Danazol (N=65) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
MOMENTUM		
Anteil an Patienten mit Transfusionsunabhängigkeit ^b zu Woche 24 (Auswertung für Patienten der ITT)	<i>Responder, n (%)</i> : 39 (30.0%) vs. 13 (20.0%) Inverses RR (adjustiert) : 0.67 (0.40, 1.11); 0.12	-
Anteil an Patienten mit Transfusionsunabhängigkeit ^b zu Woche 24 (Auswertung für Patienten der ITT, die zu Baseline TD waren)	MMB (N=63) vs. DAN (N=34) <i>Responder, n (%)</i> : 9 (14.3%) vs. 3 (8.8%) Inverses RR (unadjustiert)^a : 0.62 (0.18, 2.13); 0.45	-
<i>Sonstige transfusionsbezogene Analysen</i>		
Zeit bis zur ersten RBC-Transfusion	<i>Anteil an Patienten mit erster RBC-Transfusionseinheit, n (%)</i> : 84 (64.6%) vs. 54 (83.1%) <i>Median (95% KI) (Tage)</i> : 39.50 (22.00, 88.00) vs. 15.00 (7.00, 25.00) HR : 0.504 (0.348, 0.730); 0.0001	erheblich
Zeit bis zur dritten RBC-Transfusion (ergänzend dargestellt)	<i>Anteil an Patienten mit dritter RBC-Transfusionseinheit, n (%)</i> : 70 (53.8%) vs. 44 (67.7%) <i>Median (95% KI) (Tage)</i> : 106.0 (70.00, NC) vs. 52.00 (26.00, 85.00) HR : 0.452 (0.296, 0.688), 0.0002	erheblich
Zeit bis zur fünften RBC-Transfusion (ergänzend dargestellt)	<i>Anteil an Patienten mit fünfter RBC-Transfusionseinheit, n (%)</i> : 58 (44.6%) vs. 36 (55.4%) <i>Median (95% KI) (Tage)</i> : NC (112.0, NC) vs. 109.0 (65.00, NC) HR : 0.542 (0.347, 0.845); 0.0064	beträchtlich
Patient Global Impression of Change (PGIC)		
Responderanalyse des PGIC - Symptome: positive Responder (definiert als Patienten mit jeglicher Symptomverbesserung, also „stark verbessert“ oder „minimal verbessert“) zu Woche 24	<i>Responder, n (%)</i> : 69 (53.1%) vs. 20 (30.8%) Inverses RR (adjustiert) : 0.58 (0.39, 0.84); 0.005	beträchtlich
Responderanalyse des PGIC - Symptome: negative Responder (definiert als Patienten	<i>Responder, n (%)</i> : 10 (7.7%) vs. 4 (6.2%)	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=130) vs. Danazol (N=65) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
MOMENTUM		
mit jeglicher Symptomverschlechterung, also „stark verschlechtert“ oder „minimal verschlechtert“) zu Woche 24	RR (unadjustiert)^a: 1.25 (0.41, 3.83); 0.70	
Responderanalyse des PGIC - Fatigue: positive Responder (definiert als Patienten mit jeglicher Fatigueverbesserung, also „stark verbessert“ oder „minimal verbessert“) zu Woche 24	<i>Responder, n (%):</i> 57 (43.8%) vs. 17 (26.2%) Inverses RR (adjustiert): 0.58 (0.37, 0.89); 0.012	beträchtlich
Responderanalyse des PGIC - Fatigue: negative Responder (definiert als Patienten mit jeglicher Fatigueverschlechterung, also („stark verschlechtert“ oder „minimal verschlechtert“) zu Woche 24	<i>Responder, n (%):</i> 13 (10.0%) vs. 3 (4.6%) RR (unadjustiert)^a: 2.17 (0.64, 7.34); 0.21	-
Unerwünschte Ereignisse (Safety-Population)		
Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad)	<i>Anzahl an Patienten mit UE (jeglicher Schweregrad), n (%):</i> 122 (93.8%) vs. 62 (95.4%) RR (unadjustiert): 0.98 (0.92, 1.05); 0.65	-
Gesamtrate UE ≤ Grad 2	<i>Anzahl an Patienten mit UE ≤ Grad 2, n (%):</i> 117 (90.0%) vs. 61 (93.8%) RR (unadjustiert): 0.96 (0.88, 1.04); 0.33	-
Gesamtrate UE ≥ Grad 3	<i>Anzahl an Patienten mit UE ≥ Grad 3, n (%):</i> 70 (53.8%) vs. 42 (64.6%) RR (unadjustiert): 0.83 (0.66, 1.06); 0.14	-
Gesamtrate SUE	<i>Anzahl an Patienten mit SUE, n (%):</i> 45 (34.6%) vs. 26 (40.0%) RR (unadjustiert): 0.87 (0.59, 1.27); 0.46	-
Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UE	<i>Anzahl an Patienten mit Therapieabbrüche aufgrund von UE, n (%):</i> 23 (17.7%) vs. 15 (23.1%)	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Momelotinib (N=130) vs. Danazol (N=65) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
MOMENTUM		
	RR (unadjustiert): 0.77 (0.43, 1.37); 0.37	
<p>Im gesamten Modul 4 wird zur Trennung der Dezimalstellen ein Punkt “.” verwendet (englische Schreibweise). Bei OR, RR und HR sollte ein Nutzen zugunsten der Studienbehandlung immer einem Risiko oder einer Ratio unter 1 entsprechen. Daher werden im gesamten Modul 4 für binäre Endpunkte bzw. Ereigniszeitanalysen mit einem positiven Ergebnis das inverse RR sowie das inverse OR bzw. das inverse HR angegeben.</p> <p>a: Wenn bei adjustierten Analysen (Wirksamkeitsendpunkte) des relativen Risikos keine Ergebnisse berechnet werden können, weil das modifizierte Poisson-Regressionsmodell nicht konvergiert und diese Werte als NE dargestellt werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3), wird das unadjustierte relative Risiko zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>b: Transfusionsunabhängigkeit (Transfusion Independence, TI) wird definiert als keine RBC- oder Vollbluttransfusionen und Hämoglobinlevel nicht <8 g/dl in den vorangegangenen 12 Wochen. Fälle, die mit klinisch manifesten Blutungen einhergehen werden ausgeschlossen</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>		

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Momelotinib zur Behandlung von Ruxolitinib-vorbehandelten Patienten mit moderater bis schwerer Anämie im Vergleich zu BAT bzw. Danazol wurde anhand der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien SIMPLIFY-2 und MOMENTUM untersucht. Für die Studie SIMPLIFY-2 wird die für das Anwendungsgebiet relevante Teilpopulation (Patienten mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline, mITT-Population, mSAF) dargestellt.

In beiden bewertungsrelevanten Studien SIMPLIFY-2 und MOMENTUM wurden patientenrelevante Endpunkte innerhalb der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit (UE) analysiert. Die zugrundeliegende Evidenz ist belastbar, da sie auf entsprechenden Endpunkten aus RCTs (Evidenzstufe 1b) mit akzeptablem Verzerrungspotenzial beruht (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Bei den folgenden patientenrelevanten Endpunkten zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0.05$) zugunsten von Momelotinib im Vergleich zum Kontrollarm:

SIMPLIFY-2

Morbidität

- Symptomansprechen
 - Responderanalyse zum Symptomansprechen mittels TSS-Gesamtscore zu Woche 24 – Ansprechen definiert als Reduktion des TSS um $\geq 50\%$ vom Baseline-Wert
 - Zeit bis zum Symptomansprechen mittels TSS-Gesamtscore – Ansprechen definiert als Reduktion des TSS um $\geq 50\%$ vom Baseline-Wert
- Transfusionsbezogene Endpunkte
 - Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24
 - Anteil an Patienten mit RBC-Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24 für Patienten der mITT, die zu Baseline TD waren
 - Zeit bis zur RBC-Transfusionsunabhängigkeit
- PGIC
 - Responderanalyse: positive Responder (definiert als Patienten mit jeglicher Symptomverbesserung, also „ganz erheblich verbessert“, „deutlich verbessert“ oder „geringfügig verbessert“) zu Woche 24

- Responderanalyse: negative Responder (definiert als Patienten mit jeglicher Symptomverschlechterung, also („ganz erheblich verschlechtert“, „deutlich verschlechtert“ oder „geringfügig verschlechtert“) zu Woche 24

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- SF-36 v2 Domäne „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ (Verschlechterung, Responderanalyse mit 15%-Kriterium) zu Woche 24

Die eingeschlossenen Patienten wurden bereits mit dem JAKi Ruxolitinib therapiert und die meisten Patienten (88.5%, ITT), die in den Vergleichsarm randomisiert worden waren, erhielten trotz der mit der vorangegangenen Behandlung assoziierten Toxizitäten wie Anämie und/oder Thrombozytopenie gemäß patientenindividueller Prüfarztentscheidung weiterhin Ruxolitinib als beste verfügbare Therapie. Dieses Vorgehen ist aus Mangel an Alternativen auch aktuell eine häufig eingesetzte Strategie in der Therapiefortführung nach Ruxolitinib-Vorthherapie. Hierbei wird die Behandlung mit Ruxolitinib trotz hämatologischer Komplikationen nach einer Dosisanpassung und/oder einer Therapieunterbrechung fortgesetzt („Re-Challenge“) [34-36].

Die Ergebnisse der Studie SIMPLIFY-2 zeigten, dass moderat bis schwer anämische Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF mit Ruxolitinib-Vorbehandlung von einer Therapieumstellung zu Momelotinib im Vergleich zur BAT profitieren. Dies zeigt sich in dieser stark vorbehandelten und anämischen Population insbesondere durch ein signifikant verbessertes Symptomansprechen bei einem gleichzeitig deutlich reduzierten Transfusionsbedarf sowie vergleichbaren Milzansprechraten.

Das Symptomansprechen (gemessen mittels mMPN-SAF TSS) wurde im Rahmen der Studie SIMPLIFY-2 definiert als Reduktion des TSS-Gesamtscore zu Woche 24 um $\geq 50\%$ vom Baseline-Wert. Es erreichten 32.3% der Patienten im Momelotinib-Arm ein Symptomansprechen (21 Patienten), jedoch nur 2.6% der Patienten im BAT-Arm (1 Patient). Damit ist die Wahrscheinlichkeit, ein Symptomansprechen zu erreichen, unter der Therapie mit Momelotinib um 92% höher als unter der Therapie mit BAT (Inverses RR=0.08 (0.01, 0.54); p=0.010). In der Zeit bis zum Symptomansprechen mittels TSS-Gesamtscore lässt sich ebenfalls ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Momelotinib ableiten (Inverses HR=0.22 (0.08, 0.64); p=0.002). Diese für den Patienten spürbaren Abnahme der beeinträchtigenden Krankheitssymptome durch die Therapie mit Momelotinib spiegelt sich auch bei der Erhebung des patientenberichteten Instruments PGIC wider. In der Studie SIMPLIFY-2 zeigen sich bei der Responderanalyse des PGIC statistisch signifikante Vorteile für Momelotinib im Vergleich zur BAT sowohl für Patienten mit jeglicher Symptomverbesserung (Inverses RR=0.51 (0.29, 0.89); p=0.018 als auch für Patienten mit jeglicher Symptomverschlechterung (RR=0.22 (0.06, 0.79); p=0.020) zu Woche 24. Es zeigt sich in der Kategorie Symptomansprechen ein beträchtlicher Zusatznutzen.

Wie bereits weiter oben beschrieben, stellt die spezifische Behandlung der Anämie und in der Folge (langfristige) Vermeidung regelhafter RBC-Transfusionen ein wichtiges Therapieziel bei MF dar, da sowohl die Anämie selbst als auch die mit der Anämie verbundenen RBC-

Transfusionen und deren Nebenwirkungen und Folgekomplikationen zu einer Belastung der Patienten führen [32; 33].

Das Erreichen einer Transfusionsunabhängigkeit wurde in der Studie SIMPLIFY-2 definiert als keine RBC-Transfusionen und kein Hb-Wert <8 g/dl *in den vorangegangenen 12 Wochen*. Es wurde gezeigt, dass die Wahrscheinlichkeit, zu Woche 24 transfusionsunabhängig zu sein, unter Momelotinib-Behandlung um 62% höher als unter Therapie mit BAT war (Inverses RR=0.38 (0.17, 0.86); $p=0.021$). Auch die Zeit bis zur RBC-Transfusionsunabhängigkeit war im Momelotinib-Arm signifikant kürzer als im BAT-Arm (Inverses HR=0.32 (0.13, 0.79); $p=0.012$). Dieser patientenrelevante Vorteil einer Therapieumstellung zeigte sich ebenfalls, wenn man nur den Anteil an Patienten betrachtet, die zu Baseline bereits transfusionsabhängig waren: hier war die Wahrscheinlichkeit, zu Woche 24 transfusionsunabhängig zu sein, im Momelotinib-Arm sogar um 87% höher im Vergleich zum BAT-Arm (Inverses RR=0.13 (0.02, 0.91); $p=0.040$). Unter der Behandlung mit Momelotinib erreichten 17 Patienten (32.7%), die zu Baseline transfusionsabhängig waren, eine RBC-Transfusionsunabhängigkeit zu Woche 24, unter der Behandlung mit BAT erreichte dies lediglich 1 Patient (4.0%). Somit führte die Behandlung mit Momelotinib sogar bei Patienten mit fortgeschrittener Anämie und bestehender Transfusionsabhängigkeit nach 24 Wochen zur Transfusionsunabhängigkeit. Zusammengefasst lässt sich in der transfusionsbezogenen Endpunktkategorie ein beträchtlicher Zusatznutzen von Momelotinib für Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten ableiten. Es konnte zudem gezeigt werden, dass unter der Therapie mit Momelotinib das Risiko der durch den Patienten berichteten Verschlechterung der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung zu Woche 24, gemessen anhand des SF-36 v2, um 81% geringer war als unter der Behandlung mit BAT (RR=0.19 (0.04, 0.81); $p=0.025$).

Diese patientenrelevanten Vorteile ergaben sich bei einem gleichzeitig gut vorhersehbaren und kontrollierbaren Sicherheitsprofil von Momelotinib. So gab es in der Studie SIMPLIFY-2 keine signifikanten Behandlungsunterschiede bei den Gesamtraten der UE, der UE nach Schweregrad, der SUE oder Gesamtraten der UESI.

Zwar brachen 14 Patienten (21.2%) in den Momelotinib-Arm randomisierte Patienten der bewertungsrelevanten Studienpopulation die Behandlung während der doppelblinden Behandlungsphase aufgrund von UE ab, im BAT-Arm war es 1 Patient (2.6%) (RR=8.27 (1.13, 60.51); $p=0.037$). Hierzu ist jedoch anzumerken, dass es gemäß des Studiendesigns von SIMPLIFY-2 im BAT-Arm möglich war, die Therapie während der Behandlungsphase jederzeit zu ändern - dadurch konnte durch den Prüfarzt (beispielsweise beim Auftreten von UE) die Behandlung im Vergleichsarm auf ein anderes Behandlungsschema und einen anderen Wirkstoff umgestellt werden, ohne, dass die BAT-Therapie abgebrochen werden musste.

MOMENTUM

Morbidität

- Milzansprechen
 - Milzansprechrage zu Woche 24
 - Anteil an Patienten mit bestätigter Milzprogression
- Symptomansprechen
 - Responderanalyse zum Symptomansprechen mittels TSS-Gesamtscore zu Woche 24 – Ansprechen definiert als Reduktion des TSS um $\geq 50\%$ vom Baseline-Wert
- Transfusionsbezogene Endpunkte
 - Anteil an Patienten ohne transfundierte RBC-Einheiten während der 24-wöchigen RCT-Phase
 - Zeit bis zur ersten RBC-Transfusion
 - Zeit bis zur dritten RBC-Transfusion (ergänzend dargestellt)
 - Zeit bis zur fünften RBC-Transfusion (ergänzend dargestellt)
- PGIC
 - Responderanalyse des PGIC-Symptome: positive Responder (definiert als Patienten mit jeglicher Symptomverbesserung, also „stark verbessert“ oder „minimal verbessert“) zu Woche 24
 - Responderanalyse des PGIC-Fatigue: positive Responder (definiert als Patienten mit jeglicher Symptomverbesserung, also „stark verbessert“ oder „minimal verbessert“) zu Woche 24

Die Ergebnisse der Studie MOMENTUM zeigen, dass moderat bis schwer anämische Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, von einer Therapie mit Momelotinib im Vergleich zu Danazol insbesondere hinsichtlich eines verbesserten Milzansprechens und Symptomansprechens bei einem gleichzeitig deutlich reduzierten Transfusionsbedarf profitieren.

Bei MF-Patienten sind die Ausprägungen der Splenomegalie-spezifischen Symptome abhängig von der Milzgröße [41]. Der G-BA stuft eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome als patientenrelevant ein. [4; 42].

Die Studie MOMENTUM ergab, dass durch eine Therapie mit Momelotinib im Vergleich zur Behandlung mit Danazol die Wahrscheinlichkeit für ein Milzansprechen, definiert als Verringerung des Milzvolumens $\geq 35\%$ gegenüber Baseline, um 85% erhöht ist (Inverses RR=0.15 (0.04, 0.58); $p=0.006$) und das Risiko, eine bestätigte Milzprogression zu erleiden, für Patienten im Momelotinib-Arm um 83% niedriger ist als für Patienten im Danazol-Arm (RR=0.17 (0.03, 0.80); $p=0.026$). Diese Verringerung des Milzvolumens geht in MOMENTUM einher mit einem statistisch signifikant verbesserten Symptomansprechen (gemessen mittels MFSAF v4.0 TSS). In der Studie wurde Symptomansprechen mittels TSS-Gesamtscore zu Woche 24 definiert als eine Reduktion des TSS um $\geq 50\%$ vom Baseline-Wert. Unter der Therapie mit Momelotinib erreichten 24.6% der Patienten ein Symptomansprechen (32 Patienten), unter der Therapie mit Danazol nur 9.2% der Patienten (6 Patienten). Damit ist die Wahrscheinlichkeit unter der Behandlung mit Momelotinib ein Symptomansprechen zu erreichen im Vergleich zur Therapie mit Danazol um 62% höher (Inverses RR=0.38 (0.17, 0.85); $p=0.019$). Eine spürbare Abnahme der Krankheitssymptome zeigte sich ebenfalls im Endpunkt PGIC, der für die Studie MOMENTUM als PGIC-Symptome und als PGIC-Fatigue erhoben wurde. Hier ergaben beide Auswertungen statistisch signifikante Vorteile für Momelotinib im Vergleich zu Danazol für Patienten mit jeglicher Symptomverbesserung zu Woche 24 (PGIC-Symptome: Inverses RR=0.58 (0.39, 0.84); $p=0.005$; PGIC-Fatigue: Inverses RR=0.58 (0.37, 0.89); $p=0.012$). Es zeigt sich in der Kategorie Symptomansprechen ein beträchtlicher Zusatznutzen.

Die Ergebnisse der Studie MOMENTUM in der transfusionsbezogenen Endpunktkategorie bestätigen darüber hinaus die im Rahmen der Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 gezeigten Vorteile und damit beträchtlichen Zusatznutzen von Momelotinib hinsichtlich der langfristigen Vermeidung von RBC-Transfusionen.

Im Momelotinib-Arm benötigten 35.4% der Patienten (46 Patienten) keine transfundierte RBC-Einheiten *während der 24-wöchigen RCT-Phase*, im Danazol-Arm waren es hingegen nur 16.9% der Patienten (11 Patienten). Die Wahrscheinlichkeit, keine transfundierte RBC-Einheiten *während der 24-wöchigen RCT-Phase* zu erhalten, war unter der Therapie mit Momelotinib um 52% höher als unter der Therapie mit Danazol (Inverses RR=0.48 (0.27, 0.86); $p=0.014$). Durch die Behandlung mit Momelotinib wird zudem auch eine regelhafte Verabreichung von RBC-Transfusionen vermieden. So ist nicht nur die Zeit bis zur ersten (HR=0.504 (0.348, 0.730); $p=0.0001$), sondern auch die Zeit bis zur dritten (HR=0.452 (0.296, 0.688), $p=0.0002$) und fünften (HR=0.542 (0.347, 0.845); $p=0.0064$) RBC-Transfusion unter Therapie mit Momelotinib statistisch signifikant länger als unter Danazol. Die mediane Zeit bis zur ersten RBC-Transfusion betrug im Momelotinib-Arm 39.50 Tage (95% KI: 22.00, 88.00) gegenüber 15.00 Tagen im Danazol-Arm (95% KI: 7.00, 25.00).

In der Studie MOMENTUM gab es ebenfalls keine signifikanten Behandlungsunterschiede bei den Gesamtraten der UE, der UE nach Schweregrad, der SUE, der Gesamtraten der UESI oder bei den Therapieabbrüchen der randomisierten Behandlung aufgrund von UE. Damit bestätigt sich das gut vorhersehbare und kontrollierbare Sicherheitsprofil von Momelotinib in einer weiteren Phase-III-Studie.

Ausmaß des Zusatznutzens: Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten

In der Gesamtschau ist für die Nutzendimensionen Morbidität somit ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Momelotinib gegenüber BAT bzw. Danazol bei der Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei Ruxolitinib-vorbehandelten Erwachsenen Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF und moderater bis schwerer Anämie abzuleiten.

4.4.2.3 Ausmaß des Zusatznutzen – Gesamtfazit

Zusammenfassend belegen die klinischen Ergebnisse der drei bewertungsrelevanten Studien, dass Momelotinib die drei Hauptmerkmale der MF therapeutisch adressieren kann: durch eine Verbesserung sowohl der Splenomegalie und konstitutionellen Symptome, als auch – zusätzlich zu bereits zugelassenen JAKi – von Anämieparametern. Dieser Zusatznutzen kann bei gleichzeitig gut vorhersehbarem und kontrollierbarem Sicherheitsprofil erzielt werden.

Bei JAKi-naiven MF-Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen und moderater bis schwerer Anämie zeigt sich, dass Momelotinib vergleichbare Milzansprechraten gegenüber Ruxolitinib aufweist. Gleichzeitig zeigt sich die Wirksamkeit von Momelotinib auch hinsichtlich des Symptomansprechens. Moderat bis schwer anämische Patienten mit Ruxolitinib-Vorbehandlung profitieren erheblich bzw. beträchtlich im Hinblick auf das Symptomansprechen von einer Therapieumstellung zu Momelotinib im Vergleich zu einer im Rahmen der BAT fortgesetzten Ruxolitinib-Behandlung („Re-Challenge“) bzw. im Vergleich zu Danazol. Darüber hinaus zeigt Momelotinib auch in dieser Patientenpopulation einen klinisch bedeutsamen Nutzen für die Behandlung der krankheitsbedingten Splenomegalie. Das CHMP der EMA bewertet den Nutzen von Momelotinib für die Behandlung der krankheitsbedingten Splenomegalie und Symptome als klinisch bedeutsam basierend auf den Ergebnissen der pivotalen MOMENTUM-Studie für die JAKi-vorbehandelten Patienten mit einem Hb-Wert <10 g/dl [22].

Zusätzlich kann die Behandlung mit Momelotinib eine statistisch signifikante Reduktion des für den Patienten häufig mit erheblichen Nebenwirkungen und Folgekomplikationen verbundenen Transfusionsbedarfs erreichen, ohne das Risiko für behandlungsbedingte Toxizitäten zu erhöhen. In den Studien wurde dies u. a. anhand eines beträchtlich höheren Anteils an Patienten mit Erreichen einer Transfusionsunabhängigkeit oder der langfristigen Vermeidung von Transfusionen unter Momelotinib zum Ende der 24-wöchigen RCT-Phase bestätigt. Sowohl JAKi-naive als auch Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten profitieren beträchtlich von diesen konsistenten und klinisch bedeutsamen Effekten

Die in den anämiebezogenen Endpunkten gezeigten Effekte von Momelotinib sind nach Ansicht des CHMP der EMA als konsistent und klinisch bedeutsam zu bewerten [22]. Damit ist Momelotinib der einzige Wirkstoff, der nicht nur die MF-spezifischen Hauptmerkmale (Splenomegalie und konstitutionelle Symptome), sondern auch Anämieparameter erfolgreich adressiert.

Daraus leitet sich der folgende Zusatznutzen für Momelotinib ab:

- Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die an PMF, Post PV MF oder Post ET MF erkrankt sind, und die nicht mit einem JAKi vorbehandelt sind; zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen:

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

- Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die an PMF, Post PV MF oder Post ET MF erkrankt sind, und die mit Ruxolitinib behandelt wurden; zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen:

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Potenzielle Effektmodifikatoren

Subgruppenauswertungen im Rahmen der Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 ergaben heterogene Ergebnisse für unterschiedliche Wirksamkeits- bzw. Sicherheits-Endpunkte und Subgruppenkategorien – es konnten keine potenziellen Effektmodifikatoren identifiziert werden, die systematisch auf einen positiven oder negativen Behandlungseffekt bei bestimmten Patientengruppen hinweisen oder eine Auswirkung auf den Zusatznutzen haben.

Sensitivitätsanalysen

Die in den Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 prädefinierten und im CSR aufgeführten Sensitivitätsanalysen wurden auf Basis der bewertungsrelevanten Population wiederholt (Patienten innerhalb der ITT mit einem Hb-Wert <10 g/dl zu Baseline), um die Robustheit der Ergebnisse und die Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren zu überprüfen. Die Ergebnisse aller präspezifizierten Sensitivitätsanalysen der Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2 sind für die jeweiligen Endpunkte konsistent mit den dazugehörigen Hauptanalysen.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-167: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die an PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF erkrankt sind, und die nicht mit einem JAKi vorbehandelt sind; zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen	Beträchtlich
Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die an PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF erkrankt sind, und die mit Ruxolitinib behandelt wurden; zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen	Beträchtlich
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁸, Molenberghs 2010¹⁹). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁰) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²¹) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹⁸ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁹ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

²⁰ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²¹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. EU Kommission (EC) 2024. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 25.1.2024 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Omjjara - Momelotinib" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates.
2. European Medicines Agency (EMA) 2024. Orphan Maintenance Assessment Report: Omjjara (momelotinib) Treatment of myelofibrosis EU/3/11/886 - EU/3/11/887 - EU/3/11/888.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. Juli 2023, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 07.11.2023 B1, in Kraft getreten am 08. November 2023.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-261 vom 21. Dezember 2022.
5. Sierra Oncology Inc. 2021. 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*
6. Sierra Oncology Inc. 2021. A Phase 3, Randomized Study to Evaluate the Efficacy of Momelotinib Versus Best Available Therapy in Anemic or Thrombocytopenic Subjects with Primary Myelofibrosis, Post-polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis who were Treated with Ruxolitinib *FINAL CLINICAL STUDY REPORT*
7. Sierra Oncology Inc. 2022. A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study to Evaluate the Activity of Momelotinib (MMB) Versus Danazol (DAN) in Symptomatic, Anemic Subjects With Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Polycythemia Vera (PV) Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia (ET) Myelofibrosis Who Were Previously Treated With JAK Inhibitor Therapy. *CLINICAL STUDY REPORT – EUROPEAN MEDICINES AGENCY*
8. Sierra Oncology Inc. 2023. A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study to Evaluate the Activity of Momelotinib (MMB) Versus Danazol (DAN) in Symptomatic, Anemic Subjects With Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Polycythemia Vera (PV) Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia (ET) Myelofibrosis Who Were

Previously Treated With JAK Inhibitor Therapy. *CLINICAL STUDY REPORT AMENDMENT 1 – EUROPEAN MEDICINES AGENCY*

9. GlaxoSmithKline Oncology (GSK) 2023. Statistische Zusatzanalysen der Studien SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2 und MOMENTUM gemäß den Vorgaben des G-BA.
10. National Cancer Institute (NCI) 2017. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Published: 27. November 2017.
11. Gilreath, J. A., Stenehjem, D. D. & Rodgers, G. M. 2014. Diagnosis and treatment of cancer-related anemia. *American journal of hematology*, 89, 203-12.
12. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF) 2020. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Langversion 1.3, AWMF Registernummer: 032/054OL. Stand: Februar 2020.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Sutimlimab. Stand: 03. April 2023.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. 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) Voxelotor (Hämolytische Anämie bei Sichelzellerkrankheit, Monotherapie oder Kombination mit Hydroxycarbamid, ≥ 12 Jahre). Stand: 03. November 2022.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Voxelotor. Stand: 15. August 2022.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. 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) Sutimlimab (Kälteagglutinin-Krankheit. Stand: 15. Juni 2023.
17. Barraco, D., Elala, Y. C., Lasho, T. L., Begna, K. H., Gangat, N., Finke, C., Hanson, C. A., Ketterling, R. P., Pardanani, A. & Tefferi, A. 2016. Molecular correlates of anemia in primary myelofibrosis: a significant and independent association with U2AF1 mutations. *Blood Cancer Journal*, 6, e415-e.
18. Global Blood Therapeutics Germany GmbH 2022. Modul 4 A - Voxelotor (Oxbryta®).
19. Nicolosi, M., Mudireddy, M., Lasho, T. L., Hanson, C. A., Ketterling, R. P., Gangat, N., Pardanani, A. & Tefferi, A. 2018. Sex and degree of severity influence the prognostic impact of anemia in primary myelofibrosis: analysis based on 1109 consecutive patients. *Leukemia*, 32, 1254-8.

20. Passamonti, F., Harrison, C. N., Mesa, R. A., Kiladjian, J.-J., Vannucchi, A. M. & Verstovsek, S. 2022. Anemia in myelofibrosis: Current and emerging treatment options. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 180, 103862.
21. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2022. Modul 4 A - Sutimlimab (Enjaymo®).
22. European Medicines Agency (EMA) 2024. European Public Assessment Report Momelotinib.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-261 vom 21. Dezember 2022,.
24. Mead, A. J., Butt, N. M., Nagi, W., Whiteway, A., Kirkpatrick, S., Rinaldi, C., Roughley, C., Ackroyd, S., Ewing, J., Neelakantan, P., Garg, M., Tucker, D., Murphy, J., Patel, H., Bains, R., Chiu, G., Hickey, J., Harrison, C. & Somerville, T. C. P. 2022. A retrospective real-world study of the current treatment pathways for myelofibrosis in the United Kingdom: the REALISM UK study. *Therapeutic Advances in Hematology*, 13, 20406207221084487.
25. Bose, P. & Verstovsek, S. 2018. Management of Myelofibrosis-Related Cytopenias. *Curr Hematol Malig Rep*, 13, 164-72.
26. Mitra, D., Kaye, J. A., Piecoro, L. T., Brown, J., Reith, K., Mughal, T. I. & Sarlis, N. J. 2013. Symptom burden and splenomegaly in patients with myelofibrosis in the United States: a retrospective medical record review. *Cancer Medicine*, 2, 889-98.
27. Scherber, R. M. & Mesa, R. A. 2020. Management of challenging myelofibrosis after JAK inhibitor failure and/or progression. *Blood Rev*, 42, 100716.
28. Tefferi, A., Lasho, T. L., Jimma, T., Finke, C. M., Gangat, N., Vaidya, R., Begna, K. H., Al-Kali, A., Ketterling, R. P., Hanson, C. A. & Pardanani, A. 2012. One thousand patients with primary myelofibrosis: the mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc*, 87, 25-33.
29. Vachhani, P., Verstovsek, S. & Bose, P. 2023. Cytopenic myelofibrosis: prevalence, relevance, and treatment. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 24, 901-12.
30. Mesa, R., Harrison, C., Oh, S. T., Gerds, A. T., Gupta, V., Catalano, J., Cervantes, F., Devos, T., Hus, M. & Kiladjian, J.-J. 2022. Overall survival in the SIMPLIFY-1 and SIMPLIFY-2 phase 3 trials of momelotinib in patients with myelofibrosis. *Leukemia*, 36, 2261-8.
31. Tefferi, A., Hudgens, S., Mesa, R., Peter Gale, R., Verstovsek, S., Passamonti, F., Cervantes, F., Rivera, C., Tencer, T. & Khan, Z. M. 2014. Use of the Functional Assessment of Cancer Therapy–Anemia in Persons with Myeloproliferative Neoplasm-Associated Myelofibrosis and Anemia. *Clinical Therapeutics*, 36, 560-6.
32. Brittenham, G. M. 2011. Iron-chelating therapy for transfusional iron overload. *N Engl J Med*, 364, 146-56.

33. Fleming, R. E. & Ponka, P. 2012. Iron overload in human disease. *N Engl J Med*, 366, 348-59.
34. Passamonti, F., Heidel, F. H., Parikh, R. C., Ajmera, M., Tang, D., Nadal, J. A., Davis, K. L. & Abraham, P. 2022. Real-world clinical outcomes of patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib: a medical record review. *Future Oncology*, 18, 2217-31.
35. Palandri, F., Tiribelli, M., Breccia, M., Bartoletti, D., Elli, E. M., Benevolo, G., Martino, B., Cavazzini, F., Tieghi, A., Iurlo, A., Abruzzese, E., Pugliese, N., Binotto, G., Caocci, G., Auteri, G., Cattaneo, D., Trawinska, M. M., Stella, R., Scaffidi, L., Polverelli, N., Micucci, G., Masselli, E., Crugnola, M., Bosi, C., Heidel, F. H., Latagliata, R., Pane, F., Cuneo, A., Krampera, M., Semenzato, G., Lemoli, R. M., Cavo, M., Vianelli, N., Bonifacio, M. & Palumbo, G. A. 2021. Ruxolitinib rechallenge in resistant or intolerant patients with myelofibrosis: Frequency, therapeutic effects, and impact on outcome. *Cancer*, 127, 2657-65.
36. Gerds, A., Su, D., Martynova, A., Pannell, B., Mukherjee, S., O'Neill, C., Sekeres, M. & O'Connell, C. 2018. Ruxolitinib Rechallenge Can Improve Constitutional Symptoms and Splenomegaly in Patients With Myelofibrosis: A Case Series. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 18, e463-e8.
37. Novartis Europharm Limited 2022. Fachinformation Ruxolitinib - Jakavi® Tabletten - Stand April 2022.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - Fedratinib D-650.
39. Griesshammer M., Baerlocher G.M., Döhner K., Gisslinger H., Koschmieder S., Kröger N., Petrides P.E. & Lengfelder E. 2023. Leitlinie ICD-10 D47.1 Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen: Primäre Myelofibrose (PMF). Stand: Dezember 2023. *Onkopedia*.
40. Sierra Oncology Inc. 2023. A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study to Evaluate the Activity of Momelotinib (MMB) Versus Danazol (DAN) in Symptomatic, Anemic Subjects With Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Polycythemia Vera (PV) Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia (ET) Myelofibrosis Who Were Previously Treated With JAK Inhibitor Therapy. *CLINICAL STUDY REPORT AMENDMENT 1 – EUROPEAN MEDICINES AGENCY - 14 TABLES AND FIGURES REFERRED TO BUT NOT INCLUDED IN THE TEXT*
41. Song, M.-K., Park, B.-B. & Uhm, J.-E. 2018. Understanding Splenomegaly in Myelofibrosis: Association with Molecular Pathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 19, 898.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-130 vom 10. August 2022.

43. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BJV) 2023. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV), zuletzt geändert durch Art. 6 G v. 19.7.2023 I Nr. 197. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz.
44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023. Allgemeine Methoden, Version 7.0 ; Stand: 19.09.2023.
45. World Health Organization (WHO) 2011. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity.
46. Gilead Sciences Inc. 2016. Statistical Analysis Plan - 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). *SIMPLIFY-1*, .
47. Gilead Sciences Inc. 2016. Statistical Analysis Plan - A Phase 3, Randomized Study To Evaluate the Efficacy of Momelotinib Versus Best Available Therapy in Anemic or Thrombocytopenic Subjects with Primary Myelofibrosis, Post-polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis who were Treated with Ruxolitinib. *SIMPLIFY-2*, .
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. Tragende Gründe zum 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.
49. Scherber, R., Dueck, A. C., Johansson, P., Barbui, T., Barosi, G., Vannucchi, A. M., Passamonti, F., Andreasson, B., Ferrarri, M. L., Rambaldi, A., Samuelsson, J., Birgegard, G., Tefferi, A., Harrison, C. N., Radia, D. & Mesa, R. A. 2014. MPN-SAF: Beurteilungsfragebogen für myeloproliferative Neoplasiesymptome. ©Mayo Clinic.
50. Emanuel RM, D. A., Geyer HL, Kiladjian JJ, Slot S, Zweegman S, te Boekhorst PA, Commandeur S, Schouten HC, Sackmann F, Kerguelen Fuentes A, Hernández-Maraver D, Pahl HL, Griesshammer M, Stegelmann F, Doehner K, Lehmann T, Bonatz K, Reiter A, Boyer F, Etienne G, Ianotto JC, Ranta D, Roy L, Cahn JY, Harrison CN, Radia D, Muxi P, Maldonado N, Besses C, Cervantes F, Johansson PL, Barbui T, Barosi G, Vannucchi AM, Passamonti F, Andreasson B, Ferrari ML, Rambaldi A, Samuelsson J, Birgegard G, Tefferi A, Mesa RA 2014. mMPN-SAF-TSS: Modifizierter Beurteilungsfragebogen für myeloproliferative Neoplasiesymptome Gesamtpunktzahl der Symptome.
51. Mesa, R. A., Schwager, S., Radia, D., Cheville, A., Hussein, K., Niblack, J., Pardani, A. D., Steensma, D. P., Litzow, M. R., Rivera, C. E., Camoriano, J., Verstovsek, S., Sloan, J., Harrison, C., Kantarjian, H. & Tefferi, A. 2017. MFSAF v4.0: Tagebuch zur Beurteilung der Myelofibrosesymptome Version 4.0. © Mayo Clinic.

52. Scherber, R., Dueck, A. C., Johansson, P., Barbui, T., Barosi, G., Vannucchi, A. M., Passamonti, F., Andreasson, B., Ferarri, M. L., Rambaldi, A., Samuelsson, J., Birgegard, G., Tefferi, A., Harrison, C. N., Radia, D. & Mesa, R. A. 2011. The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF): international prospective validation and reliability trial in 402 patients. *Blood*, 118, 401-8.
53. Emanuel, R. M., Dueck, A. C., Geyer, H. L., Kiladjian, J.-J., Slot, S., Zweegman, S., Te Boekhorst, P. A., Commandeur, S., Schouten, H. C. & Sackmann, F. 2012. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *Journal of Clinical Oncology*, 30, 4098.
54. Gerasimos Dumi (IQVIA) 2023. Psychometric Analysis Report.
55. Gwaltney, C., Paty, J., Kwitkowski, V. E., Mesa, R. A., Dueck, A. C., Papadopoulos, E. J., Wang, L., Feliciano, J. & Coons, S. J. 2017. Development of a harmonized patient-reported outcome questionnaire to assess myelofibrosis symptoms in clinical trials. *Leukemia research*, 59, 26-31.
56. Mesa, R. A., Schwager, S., Radia, D., Chevillat, A., Hussein, K., Niblack, J., Pardanani, A. D., Steensma, D. P., Litzow, M. R. & Rivera, C. E. 2009. The Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF): an evidence-based brief inventory to measure quality of life and symptomatic response to treatment in myelofibrosis. *Leukemia research*, 33, 1199-203.
57. Christina Daskalopoulou, Boris Gorsh, Gerasimos Dumi, Samineh Deheshi, Chad Gwaltney, Jean Paty, Catherine Ellis, Jun Kawashima, Barbara Klencke & Mesa, R. 2023. Myelofibrosis Symptom Assessment Form Total Symptom Score (MFSAF TSS) v4.0: Measurement Properties from the MOMENTUM Phase 3 Study.
58. The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center 1999. The Brief Fatigue Inventory (BFI).
59. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. 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).
60. Gerds, A. T., Harrison, C., Thompson, S., Snopek, F. & Pemmaraju, N. 2022. The Burden of Illness and the Incremental Burden of Transfusion Dependence in Myelofibrosis in the United States. *Blood*, 140, 3974-5.
61. Ritchie, E., Al-Janadi, A., Kessler, C., Scherber, R., Kalafut, T., Ren, H. & Mesa, R. 2022. Patient-reported outcomes of patients with myelofibrosis or essential thrombocythemia enrolled in the MOST study. *Leuk Lymphoma*, 63, 3138-53.
62. Naymagon, L. & Mascarenhas, J. 2017. Myelofibrosis-related anemia: current and emerging therapeutic strategies. *Hemasphere*, 1.

63. Verstovsek, S., Chen, C.-C., Egyed, M., Ellis, M., Fox, L., Goh, Y. T., Gupta, V., Harrison, C., Kiladjian, J.-J. & Lazarou, M. C. 2021. MOMENTUM: momelotinib vs danazol in patients with myelofibrosis previously treated with JAKi who are symptomatic and anemic. *Future Oncology*, 17, 1449-58.
64. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. 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) - Luspatercept (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Mio. Euro Grenze - Myelodysplastische Syndrome mit transfusionsabhängiger Anämie, vorbehandelt).
65. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Glasdegib (Akute myeloische Leukämie (AML), Kombination mit Cytarabin (LDAC))
66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Betibeglogene autotemcel (β -Thalassämie).
67. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pegcetacoplan (Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie, vorbehandelte Patienten).
68. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Venetoclax (Neues Anwendungsgebiet: Akute Myeloische Leukämie, Kombinationstherapie, Erstlinie).
69. Chifotides, H. T., Bose, P. & Verstovsek, S. 2022. Momelotinib: an emerging treatment for myelofibrosis patients with anemia. *Journal of hematology & oncology*, 15, 7.
70. Tefferi, A. 2021. Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American journal of hematology*, 96, 145-62.
71. Tefferi, A. 2023. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology*, 98, 801-21.
72. Rose, M., Bjorner, J. B., Gandek, B., Bruce, B., Fries, J. F. & Ware Jr, J. E. 2014. The PROMIS Physical Function item bank was calibrated to a standardized metric and shown to improve measurement efficiency. *Journal of Clinical Epidemiology*, 67, 516-26.

73. PROMIS Health Organization (PHO) 2008-2018. PROMIS® Item Bank v2.0: Physical Function – Short Form 10b, Physical Function – 4-Item Custom Short Form for SRA-MMB-301.
74. National Institute of Mental Health (NIMH) 1976. Patient Global Impression of Change (PGIC): Questionnaire for Studies SIMPLIFY-1 and SIMPLIFY-2.
75. National Institute of Mental Health (NIMH) 1976. Patient Global Impression of Change (PGIC): Questionnaire for Study MOMENTUM.
76. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-141 vom 24. Oktober 2017.
77. National Institute of Mental Health (NIMH) 1976. Patient Global Impression of Severity (PGIS).
78. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022. IQWiG-Berichte – Nr. 1299 - Ponesimod – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dossierbewertung (Auftrag: A21-159 - Version: 1.0 - Stand: 24.02.2022).
79. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. 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 - Ponesimod (Schubförmige Multiple Sklerose).
80. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. IQWiG-Berichte – Nr. 787 - Galcanezumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dossierbewertung (Auftrag: A19-28 - Version: 1.0 - Stand: 27.06.2019).
81. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. 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 - Galcanezumab.
82. EuroQol Group 2010. EQ-5D-5L Gesundheitsfragebogen.
83. Fayers, P., Aaronson, N. K., Bjordal, K., Groenvold, M., Curran, D., & Bottomley, A. 2001. *EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. (3rd ed.)* European Organisation for Research and Treatment of Cancer.
84. EORTC Quality of Life Group 1995. EORTC QLQ-C30 (Version 3).
85. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. 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): Ripretinib (Gastrointestinale Stromatumoren (GIST), ≥ 3 Vortherapien).

86. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo - Wirkstoff: Ripretinib.
87. Ware, J. & Sherbourne, C. 1998. SF-36v2 Single-Item Standard Recall. SF-36v2® Health Survey © 1996, 2004, 2010 Medical Outcomes Trust and QualityMetric Incorporated. All rights reserved. SF-36® is a registered trademark of Medical Outcomes Trust.
88. Ware Jr JE, S. C. 1992. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). *Med Care*, 30, 473-83.
89. Ware Jr, J. E. 2000. SF-36 health survey update. *Spine*, 25, 3130-9.
90. Bjorner, J. B. 2021. SF-36v2® Response Criteria.
91. Bjorner, J. B. 2022. Score Range for the SF-36v2® & SF-12v2® Health Surveys - Standard & Acute Versions.
92. Schürmann, C. 2021. Umgang mit Skalen in der Nutzenbewertung: Methodische Aspekte bei der Analyse von Daten zur Lebensqualität in Nutzenbewertungen. IQWiG im Dialog.
93. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021. IQWiG-Berichte – Nr. 1023 – Filgotinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dossierbewertung (Auftrag: A20-90 - Version: 1.0 - Stand: 13.01.2021).
94. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015. IQWiG-Berichte – Nr. 330 - Belatacept – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dossierbewertung (Auftrag: A15-25 - Version: 1.0 - Stand: 13.10.2015).
95. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Tragende Gründe zum 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 - Belatacept.
96. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. 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 - Filgotinib (Rheumatoide Arthritis).
97. Mesa, R. A., Kiladjian, J.-J., Catalano, J. V., Devos, T., Egyed, M., Hellmann, A., McLornan, D., Shimoda, K., Winton, E. F. & Deng, W. 2017. SIMPLIFY-1: a phase III randomized trial of momelotinib versus ruxolitinib in janus kinase inhibitor-naive patients with myelofibrosis. *J Clin Oncol*, 35, 3844-50.
98. Mesa, R. A., Hudgens, S., Floden, L., Harrison, C. N., Palmer, J., Gupta, V., McLornan, D. P., McMullin, M. F., Kiladjian, J. J., Foltz, L., Platzbecker, U., Fox, M. L., Mead, A. J., Ross, D. M., Oh, S. T., Perkins, A., Leahy, M. F., Dehesi, S., Donahue, R., Klencke,

- B. J. & Verstovsek, S. 2023. Symptomatic benefit of momelotinib in patients with myelofibrosis: Results from the SIMPLIFY phase III studies. *Cancer Medicine*, 12, 10612-24.
99. Harrison, C. N., Vannucchi, A. M., Platzbecker, U., Cervantes, F., Gupta, V., Lavie, D., Passamonti, F., Winton, E. F., Dong, H. & Kawashima, J. 2018. Momelotinib versus best available therapy in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (SIMPLIFY 2): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Haematology*, 5, e73-e81.
100. Verstovsek, S., Gerds, A. T., Vannucchi, A. M., Al-Ali, H. K., Lavie, D., Kuykendall, A. T., Grosicki, S., Iurlo, A., Goh, Y. T. & Lazaroiu, M. C. 2023. Momelotinib versus danazol in symptomatic patients with anaemia and myelofibrosis (MOMENTUM): results from an international, double-blind, randomised, controlled, phase 3 study. *The Lancet*, 401, 269-80.
101. Mesa, R. A., Harrison, C., Palmer, J. M., Gupta, V., McLornan, D. P., McMullin, M. F., Kiladjian, J. J., Foltz, L., Platzbecker, U., Fox, M. L., Mead, A. J., Ross, D. M., Oh, S. T., Perkins, A. C., Leahy, M. F., Kawashima, J., Ro, S., Donahue, R., Gorsh, B., Dehesi, S. & Verstovsek, S. 2023. Patient-reported Outcomes and Quality of Life in Anemic and Symptomatic Patients With Myelofibrosis: Results From the MOMENTUM Study. *HemaSphere*, 7, E966.
102. Gerds, A. T., Verstovsek, S., Vannucchi, A. M., Al-Ali, H. K., Lavie, D., Kuykendall, A. T., Grosicki, S., Iurlo, A., Goh, Y. T., Lazaroiu, M. C. & et al. 2023. Momelotinib 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. *The Lancet Haematology*, 10, e735-e46.
103. clinicaltrials.gov Registereintrag 2013. Momelotinib Versus Ruxolitinib in Subjects With Myelofibrosis. *Nct01969838*, . <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01969838>.
104. EU-CTR Registereintrag 2014. 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 Thromboc. 2013-002707-33, . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002707-33.
105. ICTRP Registereintrag 2013. Momelotinib Versus Ruxolitinib in Subjects With Myelofibrosis. *Nct01969838*, . <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01969838>.
106. clinicaltrials.gov Registereintrag 2014. Efficacy of Momelotinib Versus Best Available Therapy in Anemic or Thrombocytopenic Subjects With Primary Myelofibrosis (MF), Post-polycythemia Vera MF, or Post-essential Thrombocythemia MF, . *Nct02101268*, . <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02101268>.
107. EU-CTR Registereintrag 2014. A Phase 3, Randomized Study to Evaluate the Efficacy of Momelotinib Versus Best Available Therapy in Anemic or Thrombocytopenic

- Subjects with Primary Myelofibrosis, Post-polycythemia Vera Myelofibr. 2013-005007-13, . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005007-13.
108. ICTRP Registereintrag 2014. A Study to Compare the Efficacy of Momelotinib Versus Best Available Therapy in Anemic or Thrombocytopenic Subjects with Myelofibrosis who were Treated with Ruxolitinib. *Euctr2013-005007-13-It*, . <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005007-13-IT>.
109. clinicaltrials.gov Registereintrag 2020. A Study of Momelotinib Versus Danazol in Symptomatic and Anemic Myelofibrosis Patients (MOMENTUM). *Nct04173494*, . <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04173494>.
110. EU-CTR Registereintrag 2020. A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study to Evaluate the Activity of Momelotinib (MMB) versus Danazol (DAN) in Symptomatic, Anemic Subjects with Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Polycythemia Vera. 2019-000583-18, . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000583-18.
111. ICTRP Registereintrag 2019. A Study of Momelotinib Versus Danazol in Symptomatic and Anemic Myelofibrosis Patients (MOMENTUM). *Nct04173494*, . <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04173494>.
112. Celgene GmbH 2021. Modul 3 A - Fedratinib (Inrebic®).
113. Celgene GmbH 2021. Modul 4 A - Fedratinib (Inrebic®).
114. Sierra Oncology Inc. 2021. A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study to Evaluate the Activity of Momelotinib (MMB) Versus Danazol (DAN) in Symptomatic, Anemic Subjects With Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Polycythemia Vera (PV) Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia (ET) Myelofibrosis Who Were Previously Treated With JAK Inhibitor Therapy. *STATISTICAL ANALYSIS PLAN – EUROPEAN MEDICINES AGENCY*
115. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2024. Fachinformation Omjjara (Momelotinib) - Stand: 01/2024.
116. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG 2023. Fachinformation Inrebic® 100 mg Hartkapseln, Stand: Februar 2023.
117. Bose, P., Kuykendall, A. T., Miller, C., Kurtin, S., Farina, K., Harting, D. M., Mascarenhas, J. O. & Mesa, R. A. 2023. Moving beyond ruxolitinib failure in myelofibrosis: evolving strategies for second line therapy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 24, 1091-100.
118. Harrison, C., Kiladjian, J. J., Al-Ali, H. K., Gisslinger, H., Waltzman, R., Stalbovska, V., McQuitty, M., Hunter, D. S., Levy, R., Knoops, L., Cervantes, F., Vannucchi, A. M., Barbui, T. & Barosi, G. 2012. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med*, 366, 787-98.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²²] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²² Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	19.12.2023	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	momelotinib[tiab] OR Omjjara[tiab]	125
#2	GS-0387[tiab] OR GS0387[tiab] OR CYT-387[tiab] OR CYT387[tiab]	55
#3	GSK3070785[tiab] OR GSK-3070785[tiab] OR GS-0387-01[tiab] OR GS038701[tiab] OR SRA0387[tiab] OR SRA-0387[tiab] OR SRA038701[tiab] OR SRA-0387-01[tiab]	0
#4	momelotinib[supplementary concept]	90
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	183

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	18.12.2023	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials]	
Zeile	Suche	Treffer
#1	momelotinib:ti,ab OR Omjjara:ti,ab	84
#2	GS-0387:ti,ab OR GS0387:ti,ab OR CYT-387:ti,ab OR CYT387:ti,ab	3
#3	GSK3070785:ti,ab OR GSK-3070785:ti,ab OR "GS-0387-01":ti,ab OR GS038701:ti,ab OR SRA0387:ti,ab OR SRA-0387:ti,ab OR SRA038701:ti,ab OR "SRA-0387-01":ti,ab	1
#4	#1 OR #2 OR #3	84
#5	Trials	84

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	EMBASE	
Datum der Suche	19.12.2023	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	momelotinib:ti,ab OR Omjjara:ti,ab	262
#2	gs 0387':ti,ab OR gs0387:ti,ab OR 'cyt 387':ti,ab OR cyt387:ti,ab	100
#3	gsk3070785:ti,ab OR 'gsk 3070785':ti,ab OR 'gs 0387 01':ti,ab OR gs038701:ti,ab OR sra0387:ti,ab OR 'sra 0387':ti,ab OR sra038701:ti,ab OR 'sra 0387 01':ti,ab	0
#4	'momelotinib/exp	796
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	796
#6	(#1 OR #2 OR #3) AND [embase]/lim	782

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	18.12.2023
Suchstrategie	Intervention: momelotinib OR Omjjara OR GS-0387 OR GS0387 OR CYT-387 OR CYT387 OR GSK3070785 OR GSK-3070785 OR GS-0387-01 OR GS038701 OR SRA0387 OR SRA-0387 OR SRA038701 OR SRA-0387-01 Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)
Treffer	15

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	18.12.2023
Suchstrategie	momelotinib OR Omjjara OR GS-0387 OR GS0387 OR CYT-387 OR CYT387 OR GSK3070785 OR GSK-3070785 OR GS-0387-01 OR GS038701 OR SRA0387 OR SRA-0387 OR SRA038701 OR SRA-0387-01
Treffer	7

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	18.12.2023
Suchstrategie	momelotinib OR Omjjara OR GS-0387 OR GS0387 OR CYT-387 OR CYT387 OR GSK3070785 OR GSK-3070785 OR GS-0387-01 OR GS038701 OR SRA0387 OR SRA-0387 OR SRA038701 OR SRA-0387-01
Treffer	64 Einträge für 16 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nummer	Publikation	Ausschlussgrund
1	Mesa, R., Oh, S. T., Gerds, A. T., Gupta, V., Catalano, J., Cervantes, F., Devos, T., Hus, M., Kiladjian, J. J., Lech-Maranda, E., McLornan, D., Palmer, J., Platzbecker, U., Trelinski, J., Shimoda, K., Donahue, R., D'Hollander, K., Kowalski, M. & Verstovsek, S. 2022. Momelotinib reduces transfusion requirements in patients with myelofibrosis. <i>Leukemia and Lymphoma</i> , 63, 1718-22	A7 - Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nummer	Register-ID.	Titel	Jahr	Hyperlink	Einschluss/ Ausschluss
Clinicaltrials.gov					
1	Nct04173494	A Study of Momelotinib Versus Danazol in Symptomatic and Anemic Myelofibrosis Patients (MOMENTUM)	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04173494	eingeschlossen
2	Nct03441113	Extended Access of Momelotinib in Adults With Myelofibrosis	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03441113	A5 - Studiendesign
3	Nct02515630	Momelotinib in Transfusion-Dependent Adults With Primary Myelofibrosis (PMF) or Post-polycythemia Vera or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis (Post-PV/ET MF)	2016	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02515630	A5 - Studiendesign
4	Nct02258607	Efficacy and Safety of Momelotinib Combined With Trametinib in Adults With Metastatic KRAS-mutated Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Have Failed Platinum-Based Chemotherapy Preceded by a Dose-finding Lead-in Phase	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02258607	A1 - Patientenpopulation
5	Nct02206763	Erlotinib and Momelotinib for the Treatment of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutated EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Naive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02206763	A1 - Patientenpopulation
6	Nct02101021	Gemcitabine and Nab-paclitaxel Combined With Momelotinib in Participants With Previously Untreated Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02101021	A5 - Studiendesign

7	Nct02244489	Momelotinib Combined With Capecitabine and Oxaliplatin in Adults With Relapsed/Refractory Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NC/T02244489	A1 - Patientenpopulation
8	Nct02124746	Long-term Safety and Efficacy of Momelotinib in Subjects With Primary Myelofibrosis, Post-polycythemia Vera Myelofibrosis, Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis, Polycythemia Vera or Essential Thrombocythemia	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NC/T02124746	A5 - Studiendesign
9	Nct02101268	Efficacy of Momelotinib Versus Best Available Therapy in Anemic or Thrombocytopenic Subjects With Primary Myelofibrosis (MF), Post-polycythemia Vera MF, or Post-essential Thrombocythemia MF	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NC/T02101268	eingeschlossen
10	Nct01998828	Safety and Efficacy of Momelotinib in Subjects With Polycythemia Vera or Essential Thrombocythemia	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NC/T01998828	A5 - Studiendesign
11	Nct01969838	Momelotinib Versus Ruxolitinib in Subjects With Myelofibrosis	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NC/T01969838	eingeschlossen
12	Nct01423058	Safety Study Evaluating Twice-Daily Administration of Momelotinib in Primary Myelofibrosis or Post-Polycythemia Vera or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NC/T01423058	A5 - Studiendesign
13	Nct01236638	Extension Study Evaluating the Long Term Safety and Efficacy Study of CYT387 in Primary Myelofibrosis (PMF) or Post-polycythemia Vera (PV) or Post-essential Thrombocythemia (ET)	2010	https://ClinicalTrials.gov/show/NC/T01236638	A5 - Studiendesign
14	Nct00935987	Safety and Efficacy Study of CYT387 in Primary Myelofibrosis (PMF) or Post-polycythemia Vera (PV) or Post-essential Thrombocythemia (ET)	2009	https://ClinicalTrials.gov/show/NC/T00935987	A5 - Studiendesign
15	Nct05980806	Monotherapy in Subjects With JAK Inhibitor (JAKi)-naïve Myelofibrosis and Moderate Thrombocytopenia	2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05980806	A5 - Studiendesign

EU-CTR					
1	2019-000583-18	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study to Evaluate the Activity of Momelotinib (MMB) versus Danazol (DAN) in Symptomatic, Anemic Subjects with Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Polycythemia Vera	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?h?query=eu_dract_number:2019-000583-18	eingeschlossen
2	2017-004350-42	Extended Access of Momelotinib for Subjects with Primary Myelofibrosis (PMF) or Post-polycythemia Vera or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis (Post-PV/ET MF)	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?h?query=eu_dract_number:2017-004350-42	A5 - Studiendesign
3	2013-005007-13	A Phase 3, Randomized Study to Evaluate the Efficacy of Momelotinib Versus Best Available Therapy in Anemic or Thrombocytopenic Subjects with Primary Myelofibrosis, Post-polycythemia Vera Myelofibr	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?h?query=eu_dract_number:2013-005007-13	eingeschlossen
4	2013-002707-33	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 Thromboc	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?h?query=eu_dract_number:2013-002707-33	eingeschlossen
5	2014-004480-20	A Phase 2, Randomized, Double-blind Study of Gemcitabine and Nab-paclitaxel combined with Momelotinib in Subjects with Previously Untreated Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Preceded by	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?h?query=eu_dract_number:2014-004480-20	A1 - Patientenpopulation
6	2013-004476-36	Open-label Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Momelotinib in Subjects with Primary Myelofibrosis, Post polycythemia Vera Myelofibrosis, Post essential Thrombocythemia Myelofibros	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?h?query=eu_dract_number:2013-	A5 - Studiendesign

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

				<u>004476-36</u>	
7	2013-004105-11	A Phase 2, Open-label, Randomized Study to Evaluate Safety and Efficacy of Momelotinib in Subjects with Polycythemia Vera or Essential Thrombocythemia	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu&dract_number:2013-004105-11	A5 - Studiendesign
ICTRP					
1	Nct04173494	A Study of Momelotinib Versus Danazol in Symptomatic and Anemic Myelofibrosis Patients (MOMENTUM)	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04173494	eingeschlossen
2	Nct03441113	Extended Access of Momelotinib in Adults With Myelofibrosis	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03441113	A5 - Studiendesign
3	Nct02515630	Momelotinib in Transfusion-Dependent Adults With Primary Myelofibrosis (PMF) or Post-polycythemia Vera or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis (Post-PV/ET MF)	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02515630	A5 - Studiendesign
4	Nct02101021	Gemcitabine and Nab-paclitaxel Combined With Momelotinib in Participants With Previously Untreated Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02101021	A5 - Studiendesign
5	Nct02124746	Long-term Safety and Efficacy of Momelotinib in Subjects With Primary Myelofibrosis, Post-polycythemia Vera Myelofibrosis, Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis, Polycythemia Vera or Essential Thrombocythemia	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02124746	A5 - Studiendesign
6	Nct02206763	Erlotinib and Momelotinib for the Treatment of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutated EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Naive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02206763	A1 - Patientenpopulation
7	Nct02244489	Momelotinib Combined With Capecitabine and Oxaliplatin in Adults With Relapsed/Refractory Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02244489	A1 - Patientenpopulation
8	Nct02258607	Efficacy and Safety of Momelotinib Combined With Trametinib in Adults With Metastatic KRAS-mutated Non-	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02258607	A1 - Patientenpopulation

		Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Have Failed Platinum-Based Chemotherapy Preceded by a Dose-finding Lead-in Phase			
9	Nct01969838	Momelotinib Versus Ruxolitinib in Subjects With Myelofibrosis	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01969838	eingeschlossen
10	Nct01998828	Safety and Efficacy of Momelotinib in Subjects With Polycythemia Vera or Essential Thrombocythemia	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01998828	A5 - Studiendesign
11	Nct01423058	Safety Study Evaluating Twice-Daily Administration of Momelotinib in Primary Myelofibrosis or Post-Polycythemia Vera or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis	2011	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01423058	A5 - Studiendesign
12	Nct01236638	Extension Study Evaluating the Long Term Safety and Efficacy Study of CYT387 in Primary Myelofibrosis (PMF) or Post-polycythemia Vera (PV) or Post-essential Thrombocythemia (ET)	2010	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01236638	A5 - Studiendesign
13	Nct00935987	Safety and Efficacy Study of CYT387 in Primary Myelofibrosis (PMF) or Post-polycythemia Vera (PV) or Post-essential Thrombocythemia (ET)	2009	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00935987	A5 - Studiendesign
14	Euctr2013-005007-13-It	A Study to Compare the Efficacy of Momelotinib Versus Best Available Therapy in Anemic or Thrombocytopenic Subjects with Myelofibrosis who were Treated with Ruxolitinib	2014	https://www.clinicaltrialregister.eu/ctr-search/search?query=euctr_number:2013-005007-13	eingeschlossen
15	Actrn12611000159954	Safety and Efficacy Study of CYT387 in Primary Myelofibrosis (PMF) or Post-polycythemia Vera (PV) or Post-essential Thrombocythemia (ET)	2011	https://anzctr.org.au/AC/ARN12611000159954.aspx	A5 - Studiendesign
16	Nct05582083	Managed Access Program for Momelotinib in Myelofibrosis	2022	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05582083	A5 - Studiendesign

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Studie SIMPLIFY-1

Tabelle 4-168 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Studie SIMPLIFY-1

Tabelle 4-168 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Studie SIMPLIFY-1

Tabelle 4-168 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SIMPLIFY-1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Studie SIMPLIFY-1 wurde konzipiert, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Momelotinib (MMB) gegenüber Ruxolitinib (RUX) in einem doppelblinden direktem Vergleich bei Patienten mit primärer Myelofibrose (PMF), Myelofibrose (MF) nach Polycythemia Vera (Post-PV-MF) oder MF nach essentieller Thrombozythämie (Post-ET-MF) zu untersuchen, die zuvor keine Behandlung mit einem Janus-assoziierten Kinase-Inhibitor (JAKi) erhalten hatten.</p> <p>Das primäre Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit von MMB gegenüber RUX, gemessen anhand der Milzansprechrage (splenic response rate, SRR) zu Woche 24, zu ermitteln.</p> <p>Die sekundären Ziele dieser Studie waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der Auswirkung von MMB gegenüber RUX auf die Verbesserung des Total Symptom Score (TSS) zu Woche 24; • Bestimmung der Auswirkung von MMB gegenüber RUX auf die Rate der Erythrozyten (red blood cell, RBC)-Transfusionen bis Woche 24; • Bestimmung der Auswirkung von MMB gegenüber RUX auf die Rate der Transfusionsunabhängigkeit (Transfusion Independence, TI) von Erythrozyten zu Woche 24; • Bestimmung der Auswirkung von MMB gegenüber RUX auf die Rate der Transfusionsabhängigkeit (Transfusion Dependence, TD) von Erythrozyten zu Woche 24.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie, in der die Nichtunterlegenheit der Wirksamkeit von MMB gegenüber RUX (im Verhältnis 1:1) bei JAKi-naiven Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF untersucht wurde.</p> <p>Die primäre Phase der Studie umfasste ein bis zu 5-wöchiges Screening und eine 24-wöchige doppelblinde Behandlung. In der randomisierten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>kontrollierten Studien (randomized controlled trial, RCT)-Phase wurden die Patienten nach dem Zufallsprinzip entweder mit MMB oder RUX behandelt. Nach Abschluss der doppelblinden Behandlungsphase konnten die Patienten in der Open-Label-Phase (OLP; für eine harmonisierte Darstellung im Dossier als erweiterter Behandlungsphase (Extended Treatment, ET-Phase) bezeichnet) weiterhin MMB erhalten (bis zu weiteren 216 Wochen). Die geplante maximale Dauer der Studienteilnahme einschließlich der Screening-, Behandlungs-, Nachbehandlungs- und Überlebensnachbeobachtungs-Phasen betrug etwa 5 Jahre.</p> <p>Nach Ende der Behandlung mit dem Studienmedikament absolvierten die Patienten eine 12-wöchige Nachbeobachtungsphase und wurden anschließend etwa alle 6 Monate bis zu 5 Jahren oder bis zum Ende der Studie in Bezug auf ihr Überleben beobachtet.</p> <p>Die Daten aller Patienten in der Studie während der doppelblinden Behandlungsphase (24 Wochen) wurden im Interim-Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) vom 16. März 2017 beschrieben, mit einem Daten-Cutoff vom 12. September 2016. Die Daten aus der offenen Behandlungsphase bis zum Stichtag 12. September 2017 wurden im Interim-CSR 2 vom 11. April 2018 beschrieben. Der finale CSR beschreibt die Daten aller Probanden der Studie bis zur endgültigen Sperrung der Datenbank am 01.07.2019 und ersetzt die beiden Interim-CSRs.</p> <p>Die Studie wird regelmäßig von einem externen Datenüberwachungsausschuss (Data Monitoring Committee, DMC) überprüft. Das DMC spricht Empfehlungen zur Fortsetzung oder zum Abbruch der Studie im Interesse des Patienten aus.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das ursprüngliche Protokoll vom 26. Juni 2013 wurde während der Studie dreimal grundlegend geändert. Darüber hinaus waren 1 kleinere Änderung (Protokolländerung 1.1: 12. Februar 2014) und 3 länderspezifische Änderungen (2 nur für Japan und 1 nur für Südkorea) erforderlich. Die Änderungen gegenüber dem ursprünglichen Protokoll sind im Folgenden zusammengefasst.</p> <p>Amendment 1: 13. Dezember 2013</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitete Studienziele anhand der Empfehlungen der Zulassungsbehörde • Aktualisierte Einschlusskriterien basierend auf neu verfügbaren nicht-klinischen Daten • Aktualisierte Ausschlusskriterien basierend auf den Empfehlungen der Zulassungsbehörde, neu verfügbaren nichtklinischen Daten und Anforderungen an die radiologische Überprüfung • Klarstellung der Follow-up-Verfahren und der -Dauer • Klarstellung, dass das pharmakokinetische (PK)-Profil der MMB-Metaboliten GS-642112 und GS-644603 zu beurteilen ist • Überarbeitung der Studien-Assessments auf der Grundlage neuer Daten für MF und JAKi und Überarbeitung der Anforderungen an die radiologische Überprüfung • Überarbeitung der geplanten statistischen Analysen der sekundären Endpunkte gemäß Empfehlungen der Zulassungsbehörde • Überarbeitung der Sicherheitsendpunkte, um die Bewertung des Gesamtüberlebens gemäß der Empfehlungen der Zulassungsbehörde einzubeziehen • Aktualisierung der klinischen und nicht-klinischen Hintergrundinformationen und der Studienrationale auf Grundlage

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>neu verfügbarer nicht-klinischer Daten sowie neuer klinischer Daten über MF und JAKi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierte Daten zur relativen Bioverfügbarkeit von MMB-Tabletten im Vergleich zu Kapseln auf der Grundlage der neuesten internen Daten von Gilead Sciences • Überarbeitete Zusammensetzung der MMB-Tabletten mit dem Hinweis, dass diese Polyethylenglykol enthalten • Aktualisierung der Einnahme von MMB auf Grundlage neu verfügbarer interner Daten • Klarstellung der Anforderungen zur Dosissteigerung von MMB während der Phase der offenen Zulassung • Klarstellung des Vorgehens und der Voraussetzungen für die Wiederaufnahme der Gabe des Studienmedikaments nach einer Dosisunterbrechung oder -reduzierung • Aktualisierte Anforderungen für die Erhöhung der Dosis des Studienmedikaments im Falle unzureichender Wirksamkeit • Streichung der Vorschrift, dass ein Elektrokardiogramm (EKG) nur durchgeführt werden darf, wenn der Patient mindestens 3 Minuten in Rückenlage liegt • Aktualisierte Tabelle der zu messenden Analyten auf der Grundlage der neuen Daten zu MF und JAKi • Die Beurteilungen der International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT)/European Leukemia Net (ELN) wurden aktualisiert und entsprechen nun den Richtlinien vom Juni 2013 • Aktualisierung der Screening-Anforderungen, sodass keine Knochenmarkspunktion/Biopsie erforderlich ist, wenn sie innerhalb von 90 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments durchgeführt wurde • Bestimmte Subgruppenanalysen aus dem statistischen Analyseplan (Statistical Analysis Plan, SAP) hinzugefügt • Aktualisierung der explorativen Endpunkte auf der Grundlage neuer Daten zu MF und JAKi <p>Amendment 1.1: 12. Februar 2014</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierter Text zur Berücksichtigung der Gründe für Nicht-Akzeptanz (Grounds for Non-acceptance, GNA) der europäischen Voluntary Harmonization Procedure (VHP) • Aktualisierte Ausschlusskriterien, um die Verwendung von Inhibitoren von Cytochrom P (CYP)3A4 und gleichzeitig CYP2C9 einzubeziehen • Aktualisierte Anweisungen zur Dosissteigerung bei unzureichender Wirksamkeit des Studienmedikaments • Informationen zum Metabolismus von MMB durch CYP3A4 hinzugefügt <p>Amendment 1.2 (nur Japan): 19. Mai 2014</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierungen wurden vorgenommen, um Daten und Sicherheitsüberprüfung für Japan einzubeziehen <p>Amendment 2: 18. Juli 2014</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Text wurde aktualisiert, um die GNA des europäischen VHP zu berücksichtigen. Diese Aktualisierungen wurden in

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Protokolländerung 1.1 vorgenommen und mit Protokolländerung 2 in Einklang gebracht.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Augenärztliche Untersuchungen zur Beurteilung von Katarakten und der Sehschärfe basierend auf der MMB Investigator's Brochure, Version 7 wurden hinzugefügt. • Klarstellung der Methoden zum Umgang mit fehlenden Daten in der Primäranalyse • Aktualisierung der Formulierungen zu Begleitmedikationen auf Grundlage von neu verfügbaren Daten zu Wechselwirkungen zwischen Medikamenten • Klarstellung der maximalen Studiendauer • Aktualisierte Liste der klinischen Studien mit MMB (Stand: Juni 2014) • Klarstellung der Dauer der Verblindung der Behandlungszuweisungen auf Anfrage der italienischen Zentralen Ethikkommission • Klarstellung der Bedingungen für dauerhaftes Absetzen, Dosisunterbrechung und Wiederaufnahme der Gabe des Studienmedikaments • Aktualisierte Tabelle der Analyten und des Assessment-Plans, um das Streichen des C-reaktiven Proteins (CRP), das Streichen von Thiocyanat und das Hinzufügen von Ferritin zu berücksichtigen • Die explorativen Endpunkte wurden wie folgt aktualisiert: <ul style="list-style-type: none"> ○ Das progressionsfreie Überleben wurde gestrichen ○ Ansprechraten für die absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count, ANC) und Thrombozyten sowie die Rate des Neuauftretens einer Anämie wurden entfernt • Hinzufügen der Rate der neu-erworbenen Transfusionsabhängigkeit (Transfusion Dependence, TD) von Erythrozyten zu Woche 24 bei denjenigen Patienten, die bei Studienbeginn keine TD aufwiesen • Klarstellung der primären Analyse im Hinblick auf fehlende Daten <p>Amendment 2.1 (nur Japan): 19. September 2014</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierungen von Protokolländerung 1.1, die sich mit der GNA aus der VHP-Überprüfung befassen, wurden übernommen. • Aktualisierungen aus Protokolländerung 2 wurden eingearbeitet • Aktualisierungen wurden vorgenommen, um den Kommentaren der Pharmaceuticals and Medical Devices Agency zur Rekrutierung und zum Patientenmanagement in Japan Rechnung zu tragen <p>Aufgrund der geringen Mengen des Metaboliten GS-642112 (M19), die in der Studie GS-US-352-1149 im Plasma beobachtet wurden, wurde die PK von GS-642112 in dieser Studie nicht bewertet. Die Studie GS-US-352-1149 wurde zeitgleich mit der Überarbeitung des Protokolls zu Protokolländerung 2 abgeschlossen; daher wurde die Entscheidung, die PK von GS-642112 nicht einzubeziehen, nicht im Protokoll festgehalten.</p> <p>Amendment 3: 20. Juli 2017</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die im Protokoll festgelegten Studienvisiten wurden dahingehend erweitert, dass die Fortsetzung der Behandlung mit MMB bis Woche 216 ermöglicht wurde. • Angleichung an die Investigator's Brochure Edition 11 vom 14. Juli 2017.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Beschreibung der MMB-Formulierung, um die Möglichkeit zu schaffen, eine unbedruckte oder geprägte, runde oder dreieckige Tablettenform zu verwenden, falls der klinische Arzneimittelvorrat vor dem Ende der Studie erschöpft oder ablaufen sollte. • Aktualisiert, um die tatsächlich analysierten explorativen Endpunkte wiederzugeben und die Definitionen klarzustellen. <p><i>Amendment 3.1 (nur Südkorea): 23. Oktober 2017</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Korrektur eines Fehlers in der Fußnotenreihenfolge in den Tabellen zur Prozedur der doppelblinden und Open-Label-Studie. <p><i>Änderungen der geplanten Analysen</i></p> <p>Der SAP wurde vor dem Amendment 3 fertiggestellt; die oben beschriebenen Änderungen im Amendment 3 haben jedoch keine Auswirkungen auf die geplanten statistischen Analysen und rechtfertigen daher keine zusätzliche Aktualisierung des SAP.</p> <p>Unterstützende explorative post hoc Analysen wurden durchgeführt, um das Ausmaß des symptomatischen Nutzens von MMB und den in dieser Studie beobachteten mechanistisch begründeten Nutzen für die Behandlung der Anämie besser zu verstehen.</p> <p><i>Änderungen gegenüber den im Protokoll-spezifischen Analysen</i></p> <p>Die folgenden Änderungen wurden im SAP vor der Interim-Analyse vorgenommen, waren jedoch nicht im Protokoll beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für transfusionsbezogene sekundäre Endpunkte wurde die Reihenfolge der sequenziellen Tests geändert, um die Rate der Erythrozyten-Transfusionen in der Doppelblindphase nach den Tests der TI-Ansprechrates in Woche 24 und der TD-Ansprechrates in Woche 24 zu testen. Die Prüfung der Überlegenheit von MMB gegenüber RUX in Bezug auf die Milzansprechrates in Woche 24 und die TSS-Ansprechrates in Woche 24 wurde in das sequenzielle Prüfverfahren aufgenommen. • Die Dauer der TI wurde im Protokoll als das Intervall zwischen dem ersten Auftreten von TI und dem frühesten Auftreten von TD bei Patienten definiert, die bei Studienbeginn TD waren. Im SAP wurde diese Definition auf das Intervall zwischen dem ersten Auftreten der TI und dem frühesten Auftreten des Verlusts der TI bei denjenigen Patienten geändert, die zu Beginn der Doppelblindphase keine TI aufwiesen, aber zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der Baseline eine TI erreichten. • Die Zeit bis zur TI wurde für Patienten, die zu Studienbeginn nicht TI waren, in Abschnitt 8.1.4 des Prüfplans (Anhang 16.1.1) definiert. Dies wurde im SAP geändert und als Patienten definiert, die zu Studienbeginn nicht TI waren und TI zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Studienbeginn in der Doppelblindphase erreichten. • Für die sekundären Endpunkte Transfusionsrate, TD und TI enthielt der SAP die zusätzliche Anforderung, dass die für die Ableitung verwendeten Transfusions- und Hämoglobin (Hb)-Werte Fälle ausschließen, die mit klinisch offensichtlichen Blutungen einhergehen, was im Protokoll nicht angegeben war. • Das progressionsfreie Überleben, die Dauer des TSS und die Dauer des Ansprechens wurden im SAP als Analyseendpunkte entfernt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die Veränderung des Knochenmarkfibrosegrades war kein im Protokoll spezifizierter Endpunkt, wurde aber als post hoc explorative Analyse in den SAP aufgenommen, um die Verschiebung des Knochenmarkfibrosegrades von Baseline bis Woche 24 in der Doppelblindphase und bis Woche 96 in der offenen Phase zu bestimmen. • Das in Abschnitt 8.2.1.2 des Protokolls (Anhang 16.1.1) erwähnte Kriterium der Einhaltung der randomisierten Behandlung (MMB/RUX) im Per Protocol (PP)-Analyseset wurde aus dem SAP als ein Kriterium des PP-Analysesets entfernt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Die Patienten müssen alle der folgenden Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alter ≥ 18 Jahre 2. Tastbare Splenomegalie, mindestens 5 cm unterhalb des linken Rippenbogens 3. Bestätigte Diagnose einer PMF gemäß den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO), einer Post-PV-MF oder einer Post-ET-MF gemäß den Kriterien der IWG-MRT 4. Erforderliche MF-Therapie nach Ansicht des Prüfarztes 5. Hochrisiko-, oder Intermediärrisiko 2-MF gemäß der Definition des International Prognostic Scoring System (IPSS) für PMF oder Intermediärrisiko 1-MF gemäß der Definition des IPSS und in Verbindung mit symptomatischer Splenomegalie, Hepatomegalie, Anämie (Hb $< 10,0$ g/dl) und/oder Nichtansprechen auf die verfügbare Therapie 6. Akzeptable Laborwerte, die innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments ermittelt wurden: <ul style="list-style-type: none"> • ANC $\geq 0,75 \times 10^9/l$ ohne Wachstumsfaktoren in den letzten 7 Tagen • Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/l$ ($\geq 100 \times 10^9/l$, wenn Aspartat-Aminotransferase (AST)/Serum-Glutamat-Oxalessigsäure-Transaminase (SGOT) oder Alanin-Aminotransferase (ALT)/Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT) $\geq 2 \times$ obere Grenze der Norm (Upper limit of normal, ULN) ohne Thrombozytentransfusion(en) oder Thrombopoetin-Mimetika in den vorangegangenen 7 Tagen • Periphere Blutblasenzahl $< 10\%$ • AST/SGOT und ALT/SGPT $\leq 3 \times$ULN ($\leq 5 \times$ULN, wenn die Leber durch extramedulläre Hämatopoese nach Beurteilung durch den Prüfarzt oder im Zusammenhang mit einer Eisenchelator-Therapie, die innerhalb der letzten 60 Tage begonnen wurde, betroffen war) • Berechnete Kreatinin-Clearance von ≥ 45 ml/min • Direktes Bilirubin $\leq 2,0 \times$ULN 7. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status 0, 1 oder 2 8. Lebenserwartung > 24 Wochen 9. Negativer Serumschwangerschaftstest bei weiblichen Patientinnen (es sei denn, sie sind chirurgisch steril oder > 2 Jahre postmenopausal)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>10. Männliche Patienten und weibliche Patientinnen im gebärfähigen Alter, die heterosexuellen Geschlechtsverkehr haben, müssen zustimmen, die im Protokoll beschriebene(n) Verhütungsmethode(n) anzuwenden</p> <p>11. Stillende Frauen müssen zustimmen, vor der ersten Dosis des Studienmedikaments abzustillen.</p> <p>12. In der Lage, die Einwilligungserklärung zu verstehen, und bereit sein, sie zu unterschreiben.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Patienten mit einem der folgenden Ausschlusskriterien wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorherige Splenektomie 2. Milzbestrahlung innerhalb von 3 Monaten vor der ersten Dosis des Studienmedikaments 3. Eignung für eine allogene Knochenmark- oder Stammzelltransplantation 4. Unkontrollierte interkurrente Erkrankungen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf aktive, unkontrollierte Infektionen (Patienten, die ambulante antibakterielle und/oder antivirale Behandlungen für eine unter Kontrolle befindliche Infektion oder zur Infektionsprophylaxe erhalten, können in die Studie aufgenommen werden), aktive oder chronische Blutungen innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, instabile Angina pectoris, unkontrollierte Herzrhythmusstörungen oder psychiatrische Erkrankungen/soziale Situationen, die nach Einschätzung des behandelnden Arztes die Einhaltung der Studienanforderungen einschränken würden 5. Korrigiertes QT-Intervall (QTc) >450 Millisekunden (ms), sofern nicht auf einen Schenkelblock zurückzuführen 6. Vorgeschichte einer gleichzeitigen oder zweiten malignen Erkrankung, mit Ausnahme eines angemessen behandelten lokalen Basalzell- oder Plattenepithelkarzinoms der Haut, eines in-situ Zervixkarzinoms, eines oberflächlichen Blasenkarzinoms, eines asymptomatischen Prostatakarzinoms ohne bekannte metastatische Erkrankung, der keiner Therapie bedarf oder nur einer Hormontherapie bedarf und bei dem das prostataspezifische Antigen ≥ 1 Jahr vor der Randomisierung normal war, einer angemessen behandelten Krebserkrankung im Stadium 1 oder 2, der sich derzeit in vollständiger Remission befindet, oder einer anderen Krebserkrankung, der sich seit ≥ 5 Jahren in vollständiger Remission befindet 7. Bekannter positiver Status für das humane Immundefizienz-Virus (HIV) 8. Chronisch aktive oder akute virale Hepatitis A-, B- oder C-Infektion (Testung auf Hepatitis B und C erforderlich) oder Träger von Hepatitis-B- oder -C-Viren 9. Frühere Anwendung eines JAKi1- oder JAKi2 10. Verwendung von starken Cytochrom P450 (CYP)3A4-Inhibitoren oder starken CYP3A4-Induktoren oder Inhibitoren von sowohl CYP3A4 als auch CYP2C9 innerhalb von 1 Woche vor der ersten Dosis des Studienmedikaments 11. Anwendung von Chemotherapie, immunmodulierender Therapie, biologischer Therapie, Strahlentherapie oder eines neuen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Therapieansatzes innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments</p> <p>12. Änderung der Dosis einer Eisenchelator-Therapie innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments</p> <p>13. Ungelöste nicht-hämatologische Toxizitäten aus früheren Therapien, die Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad >1 waren</p> <p>14. Vorhandensein einer peripheren Neuropathie CTCAE Grad ≥ 2</p> <p>15. Nicht bereit oder nicht in der Lage, sich einer Magnetresonanztomographie (MRT)- oder Computertomographie (CT)-Untersuchung zu unterziehen</p> <p>16. Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber den Studienmedikamenten, den Metaboliten oder Hilfsstoffen der Formulierung</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Während der Doppelblindphase der Studie wurden 432 Patienten in 22 Ländern wie folgt eingeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nordamerika: USA (12 Standorte); Kanada (4 Standorte) • Europa: Frankreich (12 Standorte); Polen (11 Standorte); Vereinigtes Königreich (9 Standorte); Spanien, Deutschland (je 8 Standorte); Rumänien (7 Standorte); Bulgarien (6 Standorte); Belgien, Schweden, Niederlande (je 4 Standorte); Ungarn, Tschechien (je 3 Standorte); Dänemark (2 Standorte); und Österreich (1 Standort) • Australien: 11 Standorte • Asien: Japan (9 Standorte); Israel (5 Standorte); Singapur, Republik Korea (je 3 Standorte); und Taiwan (2 Standorte) <p>An keinem einzelnen Studienzentrum wurden mehr als 3,0% der gesamten Patienten aufgenommen.</p> <p>Während der ET-Phase der Studie wurden 368 Patienten an den oben aufgeführten Prüfzentren aufgenommen, mit Ausnahme von 1 Prüfzentrum in Australien, 1 Prüfzentrum in Ungarn, 2 Prüfzentren in Frankreich, 1 Prüfzentrum in Belgien, 2 Prüfzentren in Deutschland und 1 Prüfzentrum in Israel, die in der ET-Phase keine Patienten aufgenommen haben.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Momelotinib</p> <p>MMB war in den Dosen 100 mg, 150 mg und 200 mg (als freies Basenäquivalent) als Tabletten erhältlich. MMB 100 mg und 150 mg-Tabletten waren runde, braune Filmtabletten und MMB 200 mg-Tabletten waren kapselförmige, braune Filmtabletten.</p> <p>Die MMB-Placebo-Tabletten waren optisch identisch mit den MMB-Tabletten, enthielten jedoch keinen Wirkstoff.</p> <p>Die Anfangsdosis von MMB betrug für alle Patienten 200 mg (oder Placebo-Äquivalent). MMB sollte einmal täglich morgens und danach jeden Tag etwa zur gleichen Zeit von den Patienten oral eingenommen werden.</p> <p>Die MMB-Dosierung konnte aufgrund von arzneimittelbedingter Thrombozytopenie unterbrochen und/oder sequenziell auf 150 mg oder 100 mg reduziert werden. Nach einer Unterbrechung der Dosis wegen Thrombozytopenie konnte die Therapie mit MMB wieder aufgenommen werden, nachdem sich die Thrombozytenzahl auf $\geq 50 \times 10^9/l$ gesteigert hatte und mindestens 5 Tage lang keine Thrombozytentransfusion erfolgte. Die wiederaufzunehmende Dosis betrug 150 mg pro Tag (wenn die Dosis zum Zeitpunkt der Toxizität 200 mg pro Tag betrug) oder</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																								
		<p>100 mg pro Tag (wenn die Dosis zum Zeitpunkt der Toxizität 150 mg oder 100 mg pro Tag betrug).</p> <p><u>MMB-Dosisreduktion bei Patienten mit Thrombozytopenie</u></p> <table border="1" data-bbox="619 383 1378 913"> <thead> <tr> <th data-bbox="619 383 847 495">Dosis vor der Reduktion</th> <th data-bbox="847 383 1018 495">200 mg einmal täglich</th> <th data-bbox="1018 383 1209 495">150 mg einmal täglich</th> <th data-bbox="1209 383 1378 495">100 mg einmal täglich</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="619 495 847 539">Thrombozytenzahl</td> <td colspan="3" data-bbox="847 495 1378 539">Reduzieren auf die unten angegebene Dosis</td> </tr> <tr> <td data-bbox="619 539 847 584">≥50x10⁹/l</td> <td colspan="3" data-bbox="847 539 1378 584">Keine Dosisanpassung erforderlich</td> </tr> <tr> <td data-bbox="619 584 847 730">≥25x10⁹/l bis <50x10⁹/l wenn ≥100x10⁹/l bei Studienbeginn</td> <td data-bbox="847 584 1018 730">150 mg einmal täglich</td> <td data-bbox="1018 584 1209 730">100 mg einmal täglich</td> <td data-bbox="1209 584 1378 730">Behandlung unterbrechen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="619 730 847 869">≥25x10⁹/l bis <50x10⁹/l wenn <100x10⁹/l bei Studienbeginn</td> <td colspan="3" data-bbox="847 730 1378 869">Keine Dosisanpassung erforderlich</td> </tr> <tr> <td data-bbox="619 869 847 913"><25x10⁹/l</td> <td colspan="3" data-bbox="847 869 1378 913">Behandlung unterbrechen</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Behandlung mit MMB wurde unterbrochen, wenn ANC <0,5×10⁹/l war. Die Behandlung konnte mit der gleichen oder einer niedrigeren Dosis wieder aufgenommen werden, nachdem der ANC-Wert wieder ≥0,75×10⁹/l war. Eine Unterbrechung der Behandlung bis zu 28 Tagen war auch in Betracht zu ziehen, wenn eine klinisch relevante nicht-hämatologische Toxizität des Grades 3 oder 4 auftrat, bei der der Prüfarzt einen Zusammenhang mit der MMB-Behandlung sah, oder wenn ein Blutungsereignis ≥Grad 2 auftrat, woraufhin die Behandlung mit der gleichen oder einer niedrigeren Dosis nach Abklingen des Ereignisses wieder aufgenommen werden konnte. Die Behandlung war dauerhaft abzubrechen, wenn eine behandlungsbedingte nicht-hämatologische Toxizität des Grades 3 oder 4 zu einer Unterbrechung der Behandlung mit der 100-mg- einmal täglich (quaque die, QD)-Dosis führte und nach Wiederaufnahme der MMB-Behandlung mit der gleichen Dosis erneut auftrat.</p> <p>Bei Patienten, die eine Dosis von weniger als 200 mg pro Tag erhielten, konnte die MMB-Dosis erhöht werden, wenn die Wirksamkeit unzureichend war, vorausgesetzt, es traten keine neuen oder wiederkehrenden nicht-hämatologischen Toxizitäten des Grades 3 oder 4 auf, die als mit MMB in Zusammenhang stehend angesehen wurden, ≥Grad 2 Blutungsereignis, Thrombozytenzahl <50×10⁹/l und/oder ANC <0,75×10⁹/l. Eine unzureichende Wirksamkeit wurde definiert als das Ausbleiben einer Verringerung der palpablen Milzlänge um ≥50% oder einer Verringerung des Milzvolumens um ≥35%, gemessen durch CT oder MRT, gegenüber dem Baselinewert.</p> <p>Die MMB-Dosis konnte in 50-mg-Schritten bis zu einem Maximum von 200 mg pro Tag erhöht werden. Die Dosis durfte während der ersten 4 Wochen der Therapie oder innerhalb von 4 Wochen nach einer Dosisreduktion nicht erhöht werden. Wenn eine Dosissteigerung möglich war, durfte die Dosis nicht häufiger als alle 2 Wochen erhöht werden.</p> <p>Ruxolitinib</p> <p>RUX wurde als Tabletten mit 5 mg, 15 mg oder 20 mg Wirkstoff (als Äquivalent der freien Base) bereitgestellt.</p>	Dosis vor der Reduktion	200 mg einmal täglich	150 mg einmal täglich	100 mg einmal täglich	Thrombozytenzahl	Reduzieren auf die unten angegebene Dosis			≥50x10 ⁹ /l	Keine Dosisanpassung erforderlich			≥25x10 ⁹ /l bis <50x10 ⁹ /l wenn ≥100x10 ⁹ /l bei Studienbeginn	150 mg einmal täglich	100 mg einmal täglich	Behandlung unterbrechen	≥25x10 ⁹ /l bis <50x10 ⁹ /l wenn <100x10 ⁹ /l bei Studienbeginn	Keine Dosisanpassung erforderlich			<25x10 ⁹ /l	Behandlung unterbrechen		
Dosis vor der Reduktion	200 mg einmal täglich	150 mg einmal täglich	100 mg einmal täglich																							
Thrombozytenzahl	Reduzieren auf die unten angegebene Dosis																									
≥50x10 ⁹ /l	Keine Dosisanpassung erforderlich																									
≥25x10 ⁹ /l bis <50x10 ⁹ /l wenn ≥100x10 ⁹ /l bei Studienbeginn	150 mg einmal täglich	100 mg einmal täglich	Behandlung unterbrechen																							
≥25x10 ⁹ /l bis <50x10 ⁹ /l wenn <100x10 ⁹ /l bei Studienbeginn	Keine Dosisanpassung erforderlich																									
<25x10 ⁹ /l	Behandlung unterbrechen																									

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation				
		<p>RUX-Placebo wurde von Gilead in 3 Tablettengrößen hergestellt, die den 3 Tabletten von RUX entsprechen. Die RUX-Placebo-Tabletten waren optisch mit den RUX-Tabletten identisch, enthielten jedoch keinen Wirkstoff.</p> <p>RUX wurde von den Patienten zweimal täglich in Form von 1 oder 2 Tabletten pro Dosis oral eingenommen. Die Anfangsdosis von RUX (oder Placeboäquivalent) wurde auf der Grundlage der Screening-Laborwerte festgelegt.</p> <p><u>Ruxolitinib Anfangsdosen</u></p>				
		Kreatinin-Clearance ≥ 60 ml/min		Kreatinin-Clearance < 60 ml/min		
		AST oder ALT <2xULN	AST oder ALT ≥2xULN	AST oder ALT <2xULN	AST oder ALT ≥2xULN	Thrombozytenzahl
		20 mg zweimal täglich (BID)	20 mg BID	20 mg BID	20 mg BID	>200x10 ⁹ /l
		15 mg BID	15 mg BID	15 mg BID	15 mg BID	≥150x10 ⁹ /l und ≤200x10 ⁹ /l
		15 mg BID	10 mg BID	10 mg BID	10 mg BID	≥100x10 ⁹ /l und <150x10 ⁹ /l
		5 mg BID	Nicht geeignet	5 mg BID	Nicht geeignet	≥50x10 ⁹ /l und <100x10 ⁹ /l
<p>Die RUX-Behandlung kann aufgrund einer arzneimittelbedingten Thrombozytopenie unterbrochen und/oder sequenziell reduziert werden. Nach einer Steigerung der Thrombozytenzahl auf ≥50×10⁹/l ohne Thrombozytentransfusion über einen Zeitraum von mindestens 5 Tagen konnte die Behandlung mit RUX wieder aufgenommen werden.</p> <p>Die RUX-Behandlung wurde auch unterbrochen, wenn ANC<0,5×10⁹/l waren oder bei klinisch relevanter nicht-hämatologischer Toxizität des Grades 3 oder 4, bei der der Prüfarzt einen Zusammenhang mit der RUX-Behandlung sah, oder bei Blutungen ≥Grad 2. Nach Dosisanpassungen aufgrund von Neutropenie oder nicht-hämatologischen Toxizitäten konnte die Behandlung nach Abklingen der Toxizität mit der gleichen oder einer niedrigeren Dosis wieder aufgenommen werden.</p> <p>Die RUX-Dosis konnte bei unzureichender Wirksamkeit erhöht werden, sofern keine neue oder wiederkehrende nicht-hämatologische Toxizität des Grades 3 oder 4 im Zusammenhang mit RUX, Blutungen ≥Grad 2, Thrombozytenzahl <50×10⁹/l und/oder ANC <0,75×10⁹/l auftraten. Eine unzureichende Wirksamkeit wurde definiert als das Ausbleiben einer Verringerung der palpablen Milzlänge um ≥50% oder einer Verringerung des Milzvolumens um ≥35%, gemessen durch CT oder MRT, gegenüber dem Baselinewert.</p>						

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																					
		<p>Die RUX-Dosis konnte in Schritten von 5 mg zweimal täglich (Bis in die, BID) bis zu einem Maximum von 25 mg BID für Patienten mit Thrombozytenwerten $\geq 100 \times 10^9/l$ bei Studienbeginn erhöht werden. Bei Patienten mit Thrombozytenwerten $< 100 \times 10^9/l$ bei Studienbeginn betrug die maximale RUX-Dosis 10 mg BID. Die Dosis durfte während der ersten 4 Wochen der Therapie oder innerhalb von 4 Wochen nach einer Dosisreduktion nicht erhöht werden. Wenn eine Dosissteigerung möglich war, durfte die Dosis nicht häufiger als alle 2 Wochen erhöht werden.</p> <p><u>RUX-Dosisreduktion bei Patienten mit Thrombozytopenie</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Thrombozytenzahl</th> <th colspan="5">Dosis vor der Reduktion</th> </tr> <tr> <th>25 mg BID</th> <th>20 mg BID</th> <th>15 mg BID</th> <th>10 mg BID</th> <th>5 mg BID</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td colspan="5">Reduktion auf die unten angegebene Dosis</td> </tr> <tr> <td>$\geq 125 \times 10^9/l$</td> <td colspan="5">Keine Dosisanpassung erforderlich</td> </tr> <tr> <td>$\geq 100 \times 10^9/l$ bis $< 125 \times 10^9/l$</td> <td>20 mg BID</td> <td>15 mg BID</td> <td>Keine Änderung</td> <td>Keine Änderung</td> <td>Keine Änderung</td> </tr> <tr> <td>$\geq 75 \times 10^9/l$ bis $< 100 \times 10^9/l$</td> <td>10 mg BID</td> <td>10 mg BID</td> <td>10 mg BID</td> <td>Keine Änderung</td> <td>Keine Änderung</td> </tr> <tr> <td>$\geq 50 \times 10^9/l$ und $< 75 \times 10^9/l$</td> <td>5 mg BID</td> <td>5 mg BID</td> <td>5 mg BID</td> <td>5 mg BID</td> <td>Keine Änderung</td> </tr> <tr> <td>$\geq 25 \times 10^9/l$ und $< 50 \times 10^9/l$</td> <td colspan="5">5 mg BID oder Unterbrechung der Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes^a</td> </tr> <tr> <td>$< 25 \times 10^9/l$</td> <td colspan="5">Behandlung unterbrechen</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Die Entscheidung, die Behandlung zu unterbrechen, sollte unter Berücksichtigung der Thrombozytenzahl bei Studienbeginn getroffen werden (z. B. $\geq 100 \times 10^9/l$ versus $< 100 \times 10^9/l$)</p>	Thrombozytenzahl	Dosis vor der Reduktion					25 mg BID	20 mg BID	15 mg BID	10 mg BID	5 mg BID		Reduktion auf die unten angegebene Dosis					$\geq 125 \times 10^9/l$	Keine Dosisanpassung erforderlich					$\geq 100 \times 10^9/l$ bis $< 125 \times 10^9/l$	20 mg BID	15 mg BID	Keine Änderung	Keine Änderung	Keine Änderung	$\geq 75 \times 10^9/l$ bis $< 100 \times 10^9/l$	10 mg BID	10 mg BID	10 mg BID	Keine Änderung	Keine Änderung	$\geq 50 \times 10^9/l$ und $< 75 \times 10^9/l$	5 mg BID	5 mg BID	5 mg BID	5 mg BID	Keine Änderung	$\geq 25 \times 10^9/l$ und $< 50 \times 10^9/l$	5 mg BID oder Unterbrechung der Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes ^a					$< 25 \times 10^9/l$	Behandlung unterbrechen				
Thrombozytenzahl	Dosis vor der Reduktion																																																						
	25 mg BID	20 mg BID	15 mg BID	10 mg BID	5 mg BID																																																		
	Reduktion auf die unten angegebene Dosis																																																						
$\geq 125 \times 10^9/l$	Keine Dosisanpassung erforderlich																																																						
$\geq 100 \times 10^9/l$ bis $< 125 \times 10^9/l$	20 mg BID	15 mg BID	Keine Änderung	Keine Änderung	Keine Änderung																																																		
$\geq 75 \times 10^9/l$ bis $< 100 \times 10^9/l$	10 mg BID	10 mg BID	10 mg BID	Keine Änderung	Keine Änderung																																																		
$\geq 50 \times 10^9/l$ und $< 75 \times 10^9/l$	5 mg BID	5 mg BID	5 mg BID	5 mg BID	Keine Änderung																																																		
$\geq 25 \times 10^9/l$ und $< 50 \times 10^9/l$	5 mg BID oder Unterbrechung der Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes ^a																																																						
$< 25 \times 10^9/l$	Behandlung unterbrechen																																																						
6	Zielkriterien																																																						
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt</p> <p>Der primäre Endpunkt ist die Milz-Ansprechrates zu Woche 24, definiert als der Anteil der Patienten, die in Woche 24 eine Verringerung des Milzvolumens um $\geq 35\%$ gegenüber dem Baseline-Wert erreichen, gemessen mittels MRT oder Computertomographie (CT).</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <p>Die folgenden 4 sekundären Endpunkte werden für das sequenzielle Testen in der aufgeführten Reihenfolge durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ansprechrates des TSS-Wertes zu Woche 24, definiert als der Anteil der Patienten, die eine Verringerung des TSS-Wertes um $\geq 50\%$ vom Baseline-Wert bis Woche 24 erreichen, gemessen mit dem modifizierten Myeloproliferative neoplasm symptom assessment form (MPN-SAF) TSS Diary Version 2 • Rate der Erythrozyten-Transfusionen, definiert als die durchschnittliche Anzahl von Erythrozyteneinheiten pro Monat während der doppelblinden Behandlungsphase (bis Woche 24) 																																																					

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Rate der Unabhängigkeit von Erythrozyten-Transfusionen zu Woche 24, definiert als der Anteil der Patienten, die zu Woche 24 transfusionsunabhängig sind, wobei TI als Abwesenheit von Erythrozyten-Transfusionen und kein gemessener Hb-Wert unter 8 g/dl in den vorangegangenen 12 Wochen definiert ist • Rate der Erythrozyten-TD zu Woche 24, definiert als der Anteil der Patienten, die zu Woche 24 transfusionsabhängig sind, wobei TD definiert ist als mindestens 4 Einheiten Erythrozyten-Transfusionen oder ein Hb-Wert unter 8 g/dl in den vorangegangenen 8 Wochen <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rate der klinischen Verbesserung zu Woche 24, definiert als der Anteil der Patienten, die eine klinische Verbesserung erreichen, modifiziert nach den IWG-MRT/ELN-Ansprechkriterien, wobei eine klinische Verbesserung als Erreichen eines Ansprechens der Anämie, der Milz oder der Symptome zu Woche 24 definiert ist. Es darf keines der folgenden 5 Ereignisse auftreten: Fortschreiten der Erkrankung, neue TD, Abnahme des Hb-Wertes ≥ 2 g/dl gegenüber dem Baseline-Wert, die ≥ 12 Wochen anhält, Abnahme der Thrombozytenzahl um 2 Grade gemäß CTCAE gegenüber dem Baseline-Wert und Abnahme des ANC um 2 Grade gemäß CTCAE gegenüber dem Baseline-Wert. • Rate der Abhängigkeit von Erythrozyten-Transfusionen bis Woche 24, definiert als der Anteil der Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt während der doppelblinden Behandlungsphase (bis Woche 24) transfusionsabhängig sind • Rate der neu erworbenen Unabhängigkeit von Erythrozyten-Transfusionen bis Woche 24 (bei denjenigen Patienten, die zu Baseline nicht TI waren), definiert als Anteil der Patienten, die zu Studienbeginn nicht transfusionsunabhängig waren und zu irgendeinem Zeitpunkt, während der doppelblinden Behandlungsphase (bis Woche 24) transfusionsunabhängig wurden • Rate der neuen Abhängigkeit von Erythrozyten-Transfusionen bis Woche 24 (bei denjenigen, die zu Studienbeginn nicht transfusionsabhängig waren) - als der Anteil der Patienten definiert, die zu Studienbeginn nicht transfusionsabhängig waren und zu irgendeinem Zeitpunkt während der doppelblinden Behandlungsphase (bis Woche 24) transfusionsabhängig wurden • Rate des Ansprechens der Anämie zu Woche 24, definiert als Anteil der Patienten, die zu Woche 24 einen Anstieg des Hb-Wertes ≥ 2 g/dl ohne Transfusion für ≥ 12 Wochen erreichten, bei Patienten mit einem Hb-Wert < 10 g/dl, die zu Studienbeginn nicht transfusionsabhängig waren, oder bei Patienten, die zu Studienbeginn transfusionsabhängig waren, die für ≥ 12 Wochen nicht transfusionsabhängig werden. • Prozentuale Veränderung des Milzvolumens gegenüber dem Baseline-Wert zu Woche 24 • Prozentuale Veränderung des TSS-Wertes gegenüber dem Baseline-Wert zu Woche 24 • Dauer der TI, definiert als das Intervall zwischen dem ersten Auftreten der TI und dem frühesten Auftreten des Verlusts der TI bei den Patienten, die zu Beginn der Studie nicht transfusionsunabhängig waren • Dauer des Milzansprechens, definiert, als das Intervall vom ersten Auftreten eines Milzansprechens (d. h. 35%ige Verringerung des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Milzvolumens gegenüber dem Baseline-Wert) bis zum frühesten Zeitpunkt des Verlusts des Milzansprechens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rate des Gesamtansprechens (overall response rate, ORR), definiert als der Anteil der Patienten, die ein vollständiges Ansprechen (Complete Remission, CR) oder partielles Ansprechen (Partial Remission, PR) erreichen • Gesamtüberleben, definiert als das Intervall zwischen der ersten Verabreichung des Studienmedikaments in der doppelblinden Behandlungsphase und dem Tod aufgrund jeglicher Ursache • Veränderung des Hb-Spiegels im Laufe der Zeit • Patienten-berichtete Endpunkte (Patient-reported outcomes, PROs): Zusammenfassung der modularen Scores • Zeit bis zur TI bei denjenigen Patienten, die zu Studienbeginn transfusionsabhängig sind • Leukämiefreies Überleben (Leukemia-free survival, LFS), definiert als das Intervall von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten Leukämie-Transformation oder dem Tod aufgrund jeglicher Ursache • Veränderungen des Zytokin-stimulierten phosphorylierten STAT3-Proteins in Blutzellen von Baseline zu Woche 24 • Veränderung der JAK2V617F-Allellast von Baseline zu jeder Studiervisite, bei der die Variable gemessen wird • Veränderungen der gemessenen Spiegel von Zytokin- und anderen Proteinmarkern von Baseline zu Woche 24
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurden zusätzliche post hoc Analysen der explorativen Endpunkte durchgeführt, um angesichts der Diskrepanz zwischen der TSS-Responder-Analyse und der Analyse der einzelnen Items das Ausmaß des erreichbaren Nutzens der Studienmedikation auf die Krankheitssymptome besser verstehen zu können.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Um die potenzielle Heterogenität der Wirkung von RUX auf die SRR24 und auf die TSS-Ansprechrates zu Woche 24 zu berücksichtigen, wird bei der Berechnung des Stichprobenumfangs ein konservativer gemeinsamer Behandlungseffekt für MMB und RUX angenommen. Konkret bedeutet dies, dass bei einer konservativen Annahme eines gemeinsamen Behandlungseffekts auf die Milzansprechrates von 34% (untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls (KI) des in der RUX-Studie 351 beobachteten RUX-Effekts auf die Milzansprechrates) eine Gesamtstichprobengröße von 420 (1:1-Randomisierungsverhältnis) eine Power von >90% für die Prüfung der Nicht-Unterlegenheits-Hypothese zur Milzansprechrates bietet. Bei einer konservativen Annahme eines gemeinsamen Behandlungseffekts auf die TSS-Ansprechrates von 38% (untere Grenze des 95% KI des in der RUX-Studie 351 beobachteten RUX-Effekts auf die Ansprechrates) bietet eine Gesamtstichprobengröße von 420 (1:1-Randomisierungsverhältnis) eine Power von >90% für die Prüfung der Nicht-Unterlegenheits-Hypothese auf die Ansprechrates des TSS.</p> <p>Bei einer Gesamtstichprobengröße von 420 Personen bietet die Studie eine Aussagekraft von mindestens 85%, um einen 15%igen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei der Rate der Unabhängigkeit von Erythrozytentransfusionen und der TD mit Hilfe eines Chi-Quadrat-Tests zu testen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Auf der Grundlage des Jakafi Medical Review betragen die Transfusionsraten für RUX 0,96 Einheiten/Monat und 0,77 Einheiten/Projektmonat für Placebo. Unter der Annahme, dass</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) MMB die Transfusionsrate im Vergleich zu Placebo um 20% verbessert (d. h. mit einer erwarteten Transfusionsrate von 0,62 Einheiten/Monat) und 2) einem Streuungsparameter von 2,5, <p>ergibt sich bei einer Gesamtzahl von 420 Patienten mit einem Randomisierungsverhältnis von 1:1 eine Power von ~80% auf dem zweiseitigen 0,05-Niveau unter Verwendung eines negativen Binomialmodells.</p> <p>Vor Abschluss der Rekrutierung kann Gilead eine Überprüfung der verblindeten Daten durchführen, um die Gesamtansprechrage der Milz und die Transfusionsrate zu bewerten. Wenn der geplante Stichprobenumfang nicht angemessen erscheint, kann der Stichprobenumfang nach oben angepasst werden.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es wurde eine Interim-Analyse mit Daten durchgeführt, die bis zum 12. September 2016 gesammelt wurden, da zu diesem Zeitpunkt alle Probanden Woche 24 erreicht hatten (Interim-Analyse Woche 24). Eine zusätzliche Analyse wurde mit Fokus auf die ET-Phase für Daten durchgeführt, die bis zum 12. September 2017 erhoben wurden (Interim-Analyse Woche 48).</p> <p>Die Studienbehandlung kann aus einem der folgenden Gründe abgebrochen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Begleitende Erkrankung, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Beurteilung des klinischen Zustands in erheblichem Maße beeinträchtigen könnte • Toxizität, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Fähigkeit zur Fortsetzung der studienspezifischen Verfahren beeinträchtigte oder nicht im Interesse des Patienten lag • Fortschreiten der Krankheit • Wunsch des Patienten, die Studie aus jeglichem Grund abzubrechen • Nichteinhaltung der Anforderungen durch den Patienten • Schwangerschaft während der Studie • Abbruch der Studie auf Verlangen von Gilead, einer Aufsichtsbehörde oder einem Institutional Review Board (IRB)/einer unabhängigen Ethik-Kommission (Independent Ethics Committee, IEC) <p>Bei Abbruch oder Unterbrechung der Behandlung kann die Dosis beider Studienmedikamente nach Ermessen des Prüfarztes, wie im Protokoll beschrieben, reduziert werden. Wenn ein Patient MMB oder RUX absetzte (z. B. aufgrund eines unerwünschten Ereignisses), wurde alles unternommen, um den Patienten in der Studie zu halten und die erforderlichen studienbezogenen Nachuntersuchungen und Verfahren weiter durchzuführen. Wenn dies nicht möglich oder für den Patienten oder den Prüfarzt nicht akzeptabel war, wurde der Patient aus der Studie ausgeschlossen und gebeten, an den Nachuntersuchungen und/oder den Nachuntersuchungen zur Ermittlung des Gesamtüberlebens teilzunehmen.</p> <p>Es wurde keine formale Interimsanalyse zur Bestimmung der Wirksamkeit mit der Möglichkeit eines vorzeitigen Abbruchs der Studie geplant.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zu Baseline wurden die Patienten über ein Interaktives Web-Response-System (Interactive web response system, IXRS) im Verhältnis 1:1 in einen der beiden doppelblinden Behandlungsarme randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Es wurde ein stratifizierter Randomisierungsplan verwendet. Die Stratifizierung basierte auf den folgenden Variablen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TD (ja oder nein) • Thrombozytenzahl ($<100 \times 10^9/l$, $\geq 100 \times 10^9/l$ und $\leq 200 \times 10^9/l$, oder $>200 \times 10^9/l$) <p>Wenn zu einem Stratum nicht genügend Informationen vorlagen (d. h. <6 Patienten), wurde dieses mit dem kleinsten nächsten Stratum für stratifizierte Analysen zusammengelegt. Das kleinste Stratum ist definiert als dasjenige mit den wenigsten Patienten, und das nächste Stratum ist definiert als dasjenige, das eins der beiden Faktoren auf demselben Level hat.</p> <p>Wenn die Werte der Stratifikationsfaktoren zwischen dem IXRS und der klinischen Datenbank nicht übereinstimmten, wurden die in der klinischen Datenbank erfassten Werte für die Analysen verwendet. Die Hämoglobinwerte des Zentrallabors, des lokalen Labors und der Electronic case report forms (eCRF) für Transfusionen wurden zur Bestimmung des Stratums der TD verwendet.</p> <p>Die letzte Bewertung der Thrombozyten durch das Zentrallabor und/oder durch das lokale Labor vor oder am Tag der Randomisierung wurde zur Bestimmung des Stratums der Thrombozytenzahl herangezogen. Wenn keine Thrombozytenbestimmung vor oder am Tag der Randomisierung verfügbar war, wurden die Thrombozytenbestimmungen nach der Randomisierung (vom Zentrallabor oder vom lokalen Labor) und in der zeitlichen Nähe der Randomisierung zur Bestimmung der Schicht der Thrombozytenzahl verwendet.</p> <p>Die Wirksamkeitsendpunkte wurden unter Verwendung der Stratifikationsfaktoren als Kovariaten oder Stratifikationsvariablen für die Analysen bewertet. Wenn ein Ungleichgewicht bei den vermuteten prognostischen Ausgangscharakteristika zwischen den Behandlungsgruppen bestand, konnten Wirksamkeitsbewertungen durchgeführt werden, die diese Baseline-Werte als Kovariaten in die Wirksamkeitsanalysemodelle einschlossen. Diese Bewertungen wurden als explorative Analysen betrachtet. Bei kontinuierlichen Wirksamkeitsendpunkten wurde der Baseline-Wert der Wirksamkeitsvariable als Kovariate in das Wirksamkeitsanalysemodell für diese Wirksamkeitsvariable aufgenommen.</p>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur	<p>Die Randomisierung der Patienten erfolgte über ein IXRS.</p> <p>Jedem Studienteilnehmer wurde eine Nummer im Format XXXXX-YYY zugewiesen. Die ersten fünf Ziffern (XXXXX) standen für die Nummer des Prüfzentrums, während die letzten drei Ziffern (YYY) die eindeutige Identifikationsnummer für einen bestimmten Patienten an diesem Zentrum darstellten. Wenn ein Patient zu einem anderen Prüfzentrum wechselte oder wenn es einen Wechsel des Prüfärztes an einem Zentrum gab, änderte sich die Nummer des Prüfzentrums, aber die eindeutige Patientenummer blieb dieselbe; in solchen Fällen können sowohl die ursprüngliche als auch die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zuteilung gewährleistet war	nachfolgende Nummer des Prüfzentrums für einen Patienten in diesem Bericht verwendet werden. Bei der Randomisierung wurde den Patienten zusätzlich zu der oben genannten Nummer eine 5-stellige Randomisierungsnummer zugewiesen. Die doppelt-verblindete Behandlungszuweisungen blieben verblindet, bis alle Patienten Woche 24 abgeschlossen hatten und die Studie zum Zweck der abschließenden Wirksamkeitsanalyse entblindet wurde.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nach Bestätigung, dass die Patienten geeignet sind, an der Studie teilzunehmen, und nach Abschluss der Baseline-Bewertungen wurde die Randomisierung durchgeführt. Das IXRS weist den Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung die Studienmedikation zu.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Die Patienten waren verblindet b) Behandler waren verblindet c) Endpunkterheber waren verblindet d) Sponsor war verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	MMB-Placebo-Tabletten waren optisch identisch mit den MMB-Tabletten, enthielten jedoch keinen Wirkstoff. Das RUX-Placebo wurde von Gilead in 3 Tablettengrößen hergestellt, die den 3 Darreichungsformen von RUX entsprechen. Die RUX-Placebo-Tabletten waren optisch identisch mit den RUX-Tabletten, enthielten jedoch keinen Wirkstoff.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäre und unterstützende Analysen des primären Endpunkts Die primäre Hypothese lautet, dass MMB in der SRR24 gegenüber RUX nicht unterlegen ist, wobei der primäre Endpunkt Milzansprechrage als der Anteil der Patienten definiert ist, die in Woche 24 eine Verringerung des Milzvolumens um $\geq 35\%$ gegenüber dem Ausgangswert erreichen, gemessen mittels MRT oder CT. Wenn Nicht-Unterlegenheit festgestellt wird, wird das zweiseitige 95% KI für den Unterschied in der SRR ermittelt, um die Überlegenheit von MMB gegenüber RUX zu testen. Wenn die untere Grenze dieses zweiseitigen 95% KI größer als 0 ist, wird MMB gegenüber RUX hinsichtlich der SRR als überlegen erklärt. Für die primäre Analyse wird der Intention to treat (ITT)-Datensatz verwendet. Patienten, bei denen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>das Milzvolumen zu Studienbeginn und/oder in Woche 24 fehlt, werden als Non-Responder betrachtet.</p> <p>Die folgenden explorativen Sensitivitätsanalysen werden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die SRR wird auch auf der Grundlage des PP-Analysesets bewertet. • Für den ITT-Analysesatz wird eine Imputationsmethode nach der Nichtunterlegenheits-Null-Methode verwendet, um fehlende Daten zu berücksichtigen. Insbesondere wird bei Patienten mit fehlenden Daten der Woche 24 im RUX-Arm die letzte Beobachtung zur Imputation von Woche 24 verwendet; bei Patienten mit fehlenden Daten der Woche 24 im MMB-Arm wird die letzte Beobachtung mal 0,6 (d. h. unter der Nichtunterlegenheits-Nullhypothese) zur Imputation von Woche 24 verwendet. • Die Analyse der Nichtunterlegenheit von MMB im Vergleich zu RUX wird ebenfalls mit dem Fixed-Margin-Ansatz (oder der Methode der unteren 95% KI-Grenze) durchgeführt. Auf der Grundlage der historischen Daten (RUX-Studie 351) lag die untere Grenze des 95% KI für den Unterschied bei den Ansprechraten bei ~32%. Angesichts der Bandbreite der Ansprechraten würde eine Nicht-Unterlegenheit-Marge von 16% einer ~50%igen Erhaltung des Behandlungseffekts entsprechen, den die aktive Kontrolle bietet, wenn man den Fixed-Margin-Ansatz verwendet. • Mithilfe des Ansatzes der logistischen Regression werden die Einflüsse der Stratifizierungsfaktoren, anderer Ausgangsmerkmale, des Ausgangsmilzvolumens und der Behandlung auf das Ansprechen der Milz untersucht. Die Odds Ratio und die entsprechenden 95% KI für das Ansprechen der Milz werden gezeigt. <p>Analysen der sekundären Endpunkte</p> <p>Die primären Analysen aller 4 sekundären Endpunkte werden unter Verwendung des ITT-Analysesets durchgeführt, und Sensitivitätsanalysen werden unter Verwendung des PP-Analysesets durchgeführt. Mit Ausnahme des TSS sollte die primäre Analysepopulation alle randomisierten Patienten umfassen, die zu Studienbeginn Symptome aufweisen.</p> <p>Die Rate der Unabhängigkeit von Erythrozyten-Transfusionen zu Woche 24 und die Rate der Abhängigkeit von Erythrozyten-Transfusionen zu Woche 24 werden mit dem Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Ansatz analysiert.</p> <p>Im Rahmen einer explorativen Sensitivitätsanalyse werden die Rate der Unabhängigkeit von Erythrozytentransfusionen und die Rate der Abhängigkeit von Erythrozytentransfusionen auch in Subgruppen von Patienten untersucht, einschließlich der Abhängigkeit von Transfusionen zu Beginn der Studie (Ja oder Nein) und der Unabhängigkeit von Transfusionen zu Beginn der Studie (Ja oder Nein).</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die Einteilung von Patienten in Subgruppen erfolgt auf Grundlage von Stratifizierungsfaktoren. Wenn es ein Ungleichgewicht bei den vermuteten prognostischen Baseline-Charakteristika zwischen den Behandlungsgruppen gibt, werden auch andere Subgruppen von Patienten für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte untersucht. Zu den voraussichtlichen prognostischen Baseline-Charakteristika gehören die folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (<65 Jahre oder 65 Jahre)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (männlich oder weiblich) • Ethnische Zugehörigkeit (weiß oder alle anderen Rassen) • Baseline-Milzvolumen (<Median oder ≥Median) • Baseline-TSS (Quartile: <Q1, ≥Q1 und <Median, ≥Median und <Q3, ≥Q3) • Baseline-Hb-Wert (<8 g/dl oder ≥8 g/dl) • IPSS Prognosekategorie (Intermediärrisiko oder Hochrisiko) • Krankheitsstatus der MF (PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF) • JAK2V617F-Mutation (positiv oder negativ) • Geographische Region (Westeuropa, Osteuropa oder Asien) <ul style="list-style-type: none"> ○ Westeuropa umfasst die Länder Frankreich, Deutschland, Großbritannien, Dänemark, Niederlande, Schweden, Italien, Österreich, Belgien, Spanien, Israel, Australien, Kanada und USA ○ Osteuropa umfasst die Länder Bulgarien, Tschechien, Polen, Ungarn und Rumänien ○ Asien umfasst die Länder: Singapur, Südkorea, Taiwan und Japan <p>Pharmakokinetische Endpunkte, unerwünschte Ereignisse und Laboranomalien können in den folgenden Subgruppen untersucht werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (<65 Jahre oder 65 Jahre) • Geschlecht (männlich oder weiblich) • Ethnische Zugehörigkeit (weiß oder alle anderen Rassen) <p>Zur grafischen Darstellung der Änderungen des Behandlungseffekts in den einzelnen Subgruppen wird ein Walddiagramm der Proportionsdifferenz (Risikodifferenz) oder der Least-Square Mean Differences (LS MD) der Behandlungsgruppen nach Patientengruppen erstellt.</p> <p>Post hoc Subgruppenanalysen</p> <p>Zusätzlich zu den beschriebenen vordefinierten Subgruppenanalysen für die Milzansprechrage zu Woche 24, TSS zu Woche 24, TI zu Woche 24, TI in Woche 24, TD zu Woche 24 und Transfusionsrate wurden die folgenden zusätzlichen Subgruppenanalysen für dieselben Endpunkte durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline-TI, definiert als keine Transfusionen und kein Hb <8 g/dl in den 12 Wochen vor Randomisierung • Baseline-Nicht-TI, definiert als entweder TD, die mindestens 4 Transfusionseinheiten oder Hb <8 g/dl in den 8 Wochen vor Randomisierung erfordert, oder transfusionspflichtig (definiert als weder TI noch TD) in den 8 Wochen vor Randomisierung • Baselinewert TSS (≥10) • Baselinewert des Hb (<10 g/dl, <12 g/dl und ≥ 12 g/dl) • Baseline-TSS ≥10 UND Hb <10 g/dl • Baseline Thrombozytenzahl ≤150, >150 und ≤300, >300 (x10⁹/l)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>Insgesamt 432 Patienten wurden in die Studie aufgenommen und 376 Patienten schlossen die RCT-Phase der Studie ab. Insgesamt brachen 36 Patienten im MMB-Arm und 27 Patient im RUX-Arm die RCT-Phase der Studie ab.</p> <p>a) Randomisiert: 432 (MMB-Arm 215 Patienten, RUX-Arm 217 Patienten)</p> <p>b) Intervention erhalten: 432 (MMB-Arm 215 Patienten, RUX-Arm 217 Patienten)</p> <p>c) Berücksichtigt für primäres Zielkriterium: 432 (MMB-Arm 215 Patienten, RUX-Arm 217 Patienten)</p> <p>Insgesamt wurden 602 Patienten für die Teilnahme an der Studie ausgewählt. Insgesamt 21 Patienten erfüllten alle Zulassungskriterien, wurden aber nie randomisiert, da die Patienten ihre Zustimmung zurückzogen, das Screening außerhalb des Besuchsfensters stattfand (jeweils 6 Patienten), schwerwiegende unerwünschte Reaktionen auftraten (2 Patienten), der Prüfarzt nicht zustimmte (2 Patienten), die Studie abgebrochen wurde (1 Patient) und andere Gründe vorlagen (4 Patienten). Somit wurden insgesamt 432 Patienten für die doppelblinde Behandlung randomisiert: 215 Patienten in den MMB-Arm und 217 Patienten in den RUX-Arm.</p> <p>In der doppelblinden Behandlungsphase wurde in jeder Behandlungsgruppe 1 Patienten randomisiert, aber nicht behandelt. Somit erhielten insgesamt 214 Patienten in der MMB-Gruppe und 216 Patienten in der RUX-Gruppe eine Behandlung. Insgesamt schlossen 175 Patienten (81,4%) in der MMB-Gruppe und 201 Patienten (92,6%) in der RUX-Gruppe die doppelblinde Studienbehandlung ab.</p> <p>Insgesamt 40 Patienten (18,6%) in der MMB-Gruppe und 16 Patienten (7,4%) in der RUX-Gruppe brachen die Studienmedikation vorzeitig ab, wobei in beiden Gruppen unerwünschte Ereignisse der häufigste Grund für den Abbruch der Studienbehandlung waren (8,8% MMB; 4,1% RUX).</p> <p>Die Patienten wurden am 21. Oktober 2016 für den Behandlungscode entblindet. Fünf Patienten (1,2%) wurden vor diesem Datum (3 Patienten, 1,4% in der MMB-Gruppe und 2 Patienten, 0,9% in der RUX-Gruppe).</p> <p>Insgesamt nahmen 368 Patienten an der offenen Behandlungsphase teil: 171 Patienten (79,5%) setzten MMB fort und 197 (90,8%) wechselten von RUX zu MMB. Der Sponsor beendete die Studie, bevor die Patienten die 5-jährige Nachbeobachtungsphase abgeschlossen hatten, mit Ausnahme eines einzigen Patienten. Die Patienten, die zum Zeitpunkt der Beendigung der Studie MMB erhielten, waren berechtigt, in eine Extended-Access-Studie (SRA-MMB-4365) zu wechseln, um die MMB-Behandlung fortzusetzen. Bis auf einen Patienten in der Gruppe, die MMB fortsetzte, setzten alle das Studienmedikament während der offenen Phase vorzeitig ab (99,4% MMB zu MMB; RUX zu MMB: 100,0%). Der häufigste Grund für das vorzeitige Absetzen des Studienmedikaments war der Abbruch der Studie durch den Sponsor (30,4% MMB zu MMB; 31,5% RUX zu MMB). Weitere Gründe für den Abbruch der Behandlung mit dem Studienmedikament bei >5% der Patienten waren unerwünschte Wirkungen (21,6% MMB zu MMB; 24,9% RUX zu MMB); Fortschreiten der Krankheit (15,2% MMB zu MMB; 13,7% RUX zu MMB); unzureichende Wirksamkeit (9,9% MMB zu MMB; 9,6% RUX zu MMB); Entscheidung des Patienten (8,2% MMB zu MMB; 7,6% RUX zu MMB); Tod (7,6% MMB zu MMB; 5,6%</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																												
		RUX zu MMB) und Ermessen des Prüfarztes (5,3% MMB zu MMB; 7,1% RUX zu MMB). Es erhielten 96 Patienten weiterhin MMB, indem sie an der Extended-Access-Studie SRA-MMB-4365 teilnahmen.																																												
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Gründe für den vorzeitigen Therapieabbruch <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>MMB (N=215)</th> <th>RUX (N=217)</th> <th>Insgesamt (N=432)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Unerwünschte Ereignisse</td> <td>19</td> <td>9</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>Entscheidung des Patienten</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Patient hat keine Dosis genommen</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Nichteinhaltung der Vorschriften</td> <td>1</td> <td>-</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Protokollverletzung</td> <td>1</td> <td>-</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Symptomatisches Wachstum der Milz</td> <td>1</td> <td>-</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Unzureichende Wirksamkeit</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Tod</td> <td>5</td> <td>-</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsprogression</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Entscheidung des Prüfarztes</td> <td>4</td> <td>1</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table>		MMB (N=215)	RUX (N=217)	Insgesamt (N=432)	Unerwünschte Ereignisse	19	9	28	Entscheidung des Patienten	2	2	4	Patient hat keine Dosis genommen	1	1	2	Nichteinhaltung der Vorschriften	1	-	1	Protokollverletzung	1	-	1	Symptomatisches Wachstum der Milz	1	-	1	Unzureichende Wirksamkeit	3	1	4	Tod	5	-	5	Krankheitsprogression	3	2	5	Entscheidung des Prüfarztes	4	1	5
	MMB (N=215)	RUX (N=217)	Insgesamt (N=432)																																											
Unerwünschte Ereignisse	19	9	28																																											
Entscheidung des Patienten	2	2	4																																											
Patient hat keine Dosis genommen	1	1	2																																											
Nichteinhaltung der Vorschriften	1	-	1																																											
Protokollverletzung	1	-	1																																											
Symptomatisches Wachstum der Milz	1	-	1																																											
Unzureichende Wirksamkeit	3	1	4																																											
Tod	5	-	5																																											
Krankheitsprogression	3	2	5																																											
Entscheidung des Prüfarztes	4	1	5																																											
14	Aufnahme / Rekrutierung																																													
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Doppelblinde randomisierte Behandlung: 24 Wochen Verlängerte Open-Label-Behandlung: bis zu 216 Wochen Maximale Dauer der Behandlung: etwa 5 Jahre Aufnahme des ersten Patienten: 06.12.2013. Studienabschluss: 02.05.2019																																												
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant durchgeführt und analysiert. Abschluss der Studie: 02.05.2019																																												
a: nach CONSORT 2010. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.																																														

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

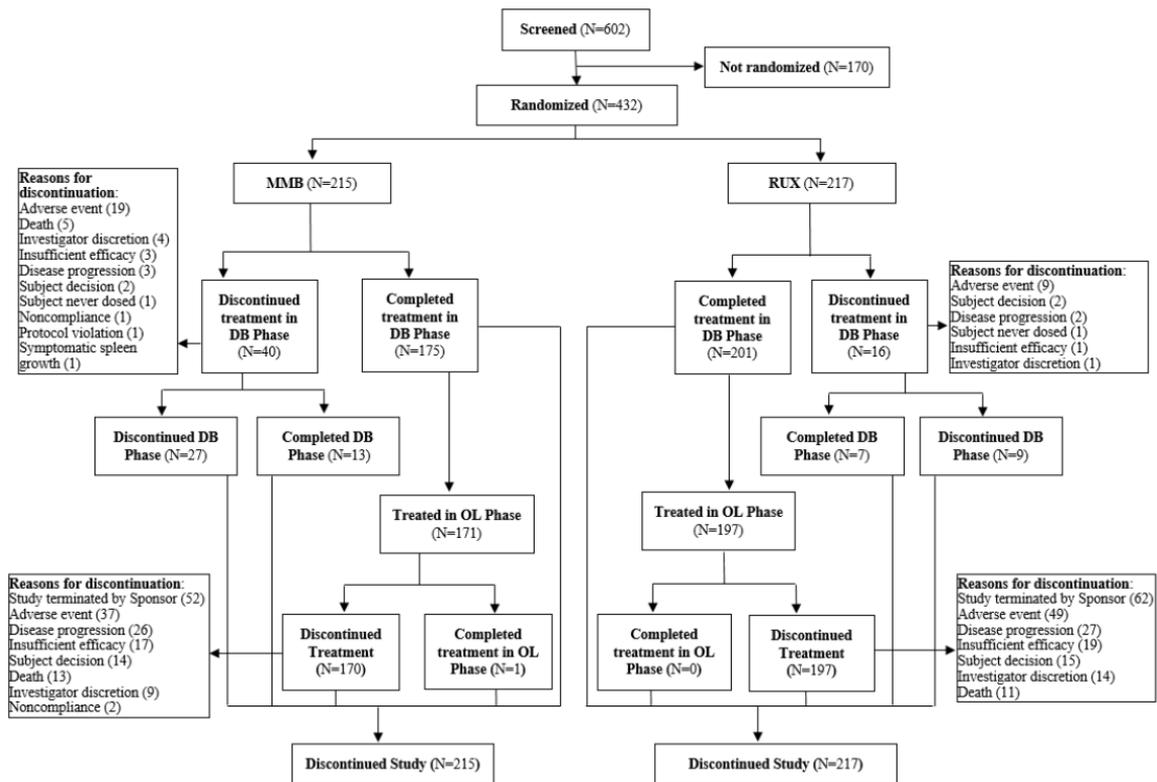


Abbildung 4-24: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie SIMPLIFY-1

Studie SIMPLIFY-2

Tabelle 4-169 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SIMPLIFY-2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das primäre Ziel der Studie SIMPLIFY-2 war die Bestimmung der Wirksamkeit von Momelotinib (MMB) gegenüber der besten verfügbaren Therapie (Best available therapy, BAT) bei Patienten mit Primäre Myelofibrose (PMF), Myelofibrose nach Polycythaemia vera (Post-PV-MF) oder Myelofibrose nach essentieller Thrombozythämie (Post-ET-MF), deren vorherige Behandlung mit Ruxolitinib (RUX) mit Anämie und/oder Thrombozytopenie verbunden war, anhand der Milzansprechrates zu Woche 24 (SRR24).</p> <p>Die sekundären Ziele dieser Studie waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der Wirksamkeit von MMB gegenüber BAT in Bezug auf die Verbesserung des Total Symptom Score (TSS) zu Woche 24; • Bestimmung des Effekts von MMB gegenüber BAT auf die Rate der Erythrozytentransfusionen bis Woche 24; • Bestimmung des Effekts von MMB gegenüber BAT auf die Rate der Transfusionsunabhängigkeit (Transfusion Independence, TI) von Erythrozyten zu Woche 24; und • Bestimmung der Auswirkung von MMB gegenüber BAT auf die Rate der Transfusionsabhängigkeit (Transfusion Dependence, TD) von Erythrozyten zu Woche 24.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Es handelte sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Ermittlung der Wirksamkeit von MMB im Vergleich zu BAT bei Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, deren vorherige Behandlung mit RUX mit Anämie und/oder Thrombozytopenie verbunden war.</p> <p>Die primäre Phase der Studie umfasste ein bis zu 30 Tage langes Screening und die 24 Wochen andauernde randomisierte Behandlung (Randomized Treatment, RT). Nach Abschluss der randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial, RCT)-Phase konnten die Patienten in einer erweiterten Behandlungsphase (Extended Treatment, ET) MMB bis zu 204 Wochen weiter erhalten. Die geplante maximale Dauer der Studienteilnahme einschließlich der Screening-, Behandlungs-, Follow-up- und Überlebens-Follow-up Phasen betrug etwa 5 Jahre.</p> <p>Zu Tag 1 der Studie wurden 156 erwachsene Patienten über ein Interaktives Web-Response-System (Interactive web response system, IXRS) im Verhältnis 2:1 in eine der beiden offenen Behandlungsgruppen randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MMB 200 mg oral einmal täglich (quaque die, QD) (104 Patienten) • BAT (52 Patienten) <p>Nach Beendigung der Behandlung mit dem Studienmedikament absolvierten die Patienten eine 12-wöchige Follow-up-Phase und durchliefen anschließend bis zu 5 Jahre oder bis zum Abschluss der Studie etwa alle 6 Monate ein Überlebens-Follow-up.</p> <p>Bei Patienten, die in den BAT-Arm randomisiert wurden und bei denen während der RCT-Phase ein symptomatisches Milzwachstum auftrat,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurden die Behandlung abgesetzt und sie erhielten die Möglichkeit, sofort die ET-Phase mit MMB zu beginnen.</p> <p>Für die ET-Phase wurden alle Patienten auf der Grundlage ihrer Behandlungszuweisung in der RCT-Phase in zwei Gruppen eingeteilt:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Gruppe mit Fortsetzung der MMB-Therapie (MMB zu MMB) und (2) Gruppe mit Therapiewechsel (BAT zu MMB). <p>Die Studie wird regelmäßig von einem externen Datenüberwachungsausschuss (Data Monitoring Committee, DMC) überprüft. Das DMC spricht Empfehlungen zur Fortsetzung oder zum Abbruch der Studie im Interesse des Patienten aus.</p>
3b	<p>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</p>	<p>Das ursprüngliche Protokoll vom 20. Dezember 2013 wurde während der Studie zweimal geändert. Die Änderungen des ursprünglichen Protokolls sind im Folgenden zusammengefasst.</p> <p>Amendment 1: 18. Juli 2014</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung der Methoden zum Umgang mit fehlenden Daten in der Primäranalyse • Hinzufügen der augenärztlichen Untersuchung • Klarstellung bezüglich der gleichzeitigen Verabreichung von Cytochrom P (CYP)3A-Inhibitoren/Induktoren, Substraten von breast cancer resistance protein (BCRP) und Inhibitoren von Organo-Anion-Transportern (OATP) • Anpassung des Zeitplans für die Protokollbewertung und des statistischen Analyseplans • Typografische und verwaltungstechnische Klarstellungen, soweit erforderlich <p>Amendment 2: 20. Juli 2017</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Studienvisiten im Protokoll wurden verlängert, um die Fortsetzung der Behandlung mit MMB bis Woche 204 zu ermöglichen. • Aktualisierungen, um das Protokoll an die Investigator's Brochure (IB) Edition 11 vom 14. Juli 2017 anzupassen. • Die MMB-Zusammensetzung wurde aktualisiert, um die Möglichkeit zu schaffen, eine unbedruckte oder geprägte, runde oder dreieckige Tablettenform zu verwenden, falls der klinische Arzneimittelvorrat vor dem Ende der Studie erschöpft sein oder ablaufen sollte. • Es wurden Aktualisierungen vorgenommen, um die tatsächlichen explorativen Endpunkte widerzuspiegeln, die im Interim-Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) zur Woche 24 analysiert wurden, und um Definitionen klarzustellen. <p>Änderungen der geplanten Analysen</p> <p>Der klinische statistische Analyseplan (Statistical Analysis Plan, SAP) wurde vor der Protokolländerung 2 fertiggestellt; die oben beschriebenen Änderungen in Protokolländerung 2 hatten jedoch keine Auswirkungen auf die geplanten statistischen Analysen und rechtfertigten daher keine zusätzliche Aktualisierung des klinischen SAP.</p> <p>Unterstützende explorative post hoc Analysen wurden durchgeführt, um das Ausmaß des symptomatischen Nutzens von MMB und den in dieser Studie beobachteten mechanistisch begründeten Nutzen für die Behandlung der Anämie zu bestätigen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Die Patienten müssen alle der folgenden Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alter ≥ 18 Jahre 2. Tastbare Splenomegalie, mindestens 5 cm unterhalb des linken Rippenbogens 3. Bestätigte Diagnose von PMF gemäß den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO), Post-PV-MF oder Post-ET-MF gemäß den Kriterien der International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment/ European Leukemia Net (IWG-MRT/ELN) 4. Aktuelle oder frühere Behandlung mit RUX bei PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF für ≥ 28 Tage und gekennzeichnet durch Folgendes: <ul style="list-style-type: none"> • Notwendigkeit einer Erythrozytentransfusion während der Behandlung mit RUX, oder • Dosisanpassung von RUX auf < 20 mg zweimal täglich zu Beginn oder während der RUX-Behandlung und mindestens eines der folgenden Ereignisse während der RUX-Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Thrombozytopenie mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3, oder ○ Anämie CTCAE-Grad ≥ 3, oder ○ Hämatom (Blutung) CTCAE-Grad ≥ 3 5. Hochrisiko-, Intermediärrisiko 2-MF gemäß der Definition des International Prognostic Scoring System (IPSS) oder Intermediärrisiko 1- Myelofibrose (MF) nach dem Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) und in Verbindung mit symptomatischer Splenomegalie und/oder Hepatomegalie 6. Falls eine MF-Therapie durchgeführt wird, muss eine stabile Dosis desselben Schemas seit ≥ 2 Wochen vor dem Screening-Datum und während des gesamten Screening-Zeitraums eingenommen worden sein 7. Falls keine MF-Therapie durchgeführt wird, muss die Therapie seit ≥ 2 Wochen vor dem Screening-Datum und während des gesamten Screening-Zeitraums abgesetzt worden sein 8. Akzeptable Laborwerte, die innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung erhoben wurden: <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count, ANC) $\geq 0,75 \times 10^9/l$ in Abwesenheit von Wachstumsfaktoren in den letzten 7 Tagen • Blastenzahl im peripheren Blut $< 10\%$ • Aspartat-Aminotransferase (AST)/ Serum-Glutamat-Oxalessigsäure-Transaminase (SGOT) und Alanin-Aminotransferase (ALT)/ Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT) $\leq 3 \times$ obere Grenze der Norm (Upper limit of normal, ULN) (≤ 5 ULN, wenn die Leber durch extramedulläre Hämatopoese nach Einschätzung des Prüfarztes betroffen war oder wenn eine Eisenchelator-Therapie innerhalb der letzten 60 Tage begonnen wurde) • Berechnete Kreatinin-Clearance von ≥ 45 ml/min • Direktes Bilirubin $\leq 2,0 \times$ ULN

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>9. Leistungsstatus der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0, 1 oder 2</p> <p>10. Lebenserwartung >24 Wochen</p> <p>11. Negativer Serumschwangerschaftstest bei Patientinnen (es sei denn, sie sind chirurgisch steril oder >2 Jahre postmenopausal)</p> <p>12. Männliche Patienten und weibliche Patientinnen im gebärfähigen Alter, die heterosexuellen Geschlechtsverkehr hatten, müssen sich bereit erklärt haben, die im Protokoll angegebene(n) Verhütungsmethode(n) anzuwenden</p> <p>13. Stillende Frauen müssen zugestimmt haben, vor der ersten MMB-Dosis abzustillen.</p> <p>14. Die Patienten müssen in der Lage sein, die Einwilligungserklärung zu verstehen, und bereit sein, diese zu unterzeichnen.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Patienten mit einem der folgenden Ausschlusskriterien wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorherige Splenektomie 2. Milzbestrahlung innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung 3. Verwendung von Prüfpräparaten innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung 4. Vorherige Behandlung mit MMB 5. Hämatopoetischer Wachstumsfaktor (Granulozyten-Wachstumsfaktoren, Erythropoese-stimulierende Mittel, Thrombopoetin-Mimetika) innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung 6. Unkontrollierte interkurrente Erkrankungen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf aktive, unkontrollierte Infektionen (Patienten, die ambulante antibakterielle und/oder antivirale Behandlungen für kontrollierte Infektionen oder als Infektionsprophylaxe erhalten, können in die Studie eingeschlossen werden), aktive oder chronische Blutungen innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, instabile Angina Pectoris, unkontrollierte Herzrhythmusstörungen oder psychiatrische Erkrankungen/soziale Situationen, die nach Einschätzung des behandelnden Arztes die Einhaltung der Studienanforderungen einschränken würden 7. Korrigiertes QT (QTc)-Intervall >450 ms, es sei denn, es liegt ein Schenkelblock vor 8. Anamnese einer gleichzeitigen oder zweiten bösartigen Erkrankung, mit Ausnahme eines angemessen behandelten lokalen Basalzell- oder Plattenepithelkarzinoms der Haut, eines in situ Zervixkarzinoms, eines oberflächlichen Blasenkarzinoms, eines asymptomatischen Prostatakarzinoms ohne bekannte metastatische Erkrankung, das keiner Therapie bedarf oder nur einer Hormontherapie bedarf und bei dem das prostataspezifische Antigen ≥ 1 Jahr vor der Randomisierung normal war, einer angemessen behandelten Krebserkrankung im Stadium 1 oder 2, der sich derzeit in vollständiger Remission befindet, oder einer anderen Krebserkrankung, der seit ≥ 5 Jahren in vollständiger Remission ist 9. Bekannter positiver Status für das humane Immundefizienz-Virus (HIV) 10. Chronisch aktive oder akute Virushepatitis-A-, -B- oder -C-Infektion (Testung auf Hepatitis B und C erforderlich) oder Träger von Hepatitis B oder C

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																								
		<p>11. Ungelöste nicht-hämatologische Toxizitäten aus früheren Therapien, die >CTCAE Grad 1 waren</p> <p>12. Verwendung von starken CYP3A4-Induktoren innerhalb von 1 Woche vor der Randomisierung</p> <p>13. Änderungen der Dosis einer Eisenchelator-Therapie innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung</p> <p>14. Vorhandensein einer peripheren Neuropathie \geqCTCAE Grad 2</p> <p>15. Nicht bereit oder nicht in der Lage, sich einer Magnetresonanztomographie (MRT)- oder Computertomografie (CT)-Untersuchung zu unterziehen, wie im Protokoll angegeben</p> <p>16. Bekannte Überempfindlichkeit gegen MMB, seine Metaboliten oder verwendete Hilfsstoffe.</p>																								
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	An dieser Studie nahmen Patienten in 55 Studienzentren in Kanada, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Spanien, dem Vereinigten Königreich und den USA teil.																								
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Momelotinib</p> <p>Die Anfangsdosis von MMB betrug für alle Patienten in der RCT-Phase 200 mg. MMB sollte einmal täglich morgens und danach jeden Tag etwa zur gleichen Zeit von den Patienten oral eingenommen werden. Die Patienten werden nach Einnahme der ersten Dosis für vier Stunden überwacht.</p> <p>Die MMB-Dosierung konnte aufgrund von arzneimittelbedingter Thrombozytopenie unterbrochen und/oder sequenziell auf 150 mg oder 100 mg reduziert werden. Nach einer Unterbrechung der Dosis wegen Thrombozytopenie konnte die Therapie mit MMB wieder aufgenommen werden, nachdem sich die Thrombozytenzahl auf $\geq 50 \times 10^9/l$ gesteigert hatte und mindestens 5 Tage lang keine Thrombozytentransfusion erfolgte. Die wiederaufzunehmende Dosis betrug 150 mg pro Tag (wenn die Dosis zum Zeitpunkt der Toxizität 200 mg pro Tag betrug) oder 100 mg pro Tag (wenn die Dosis zum Zeitpunkt der Toxizität 150 mg oder 100 mg pro Tag betrug).</p> <p><u>MMB-Dosisreduktion bei Patienten mit Thrombozytopenie</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dosis vor der Reduktion</th> <th>200 mg einmal täglich</th> <th>150 mg einmal täglich</th> <th>100 mg einmal täglich</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Thrombozytenzahl</td> <td colspan="3">Reduzieren auf die unten angegebene Dosis</td> </tr> <tr> <td>$\geq 50 \times 10^9/l$</td> <td colspan="3">Keine Dosisanpassung erforderlich</td> </tr> <tr> <td>$\geq 25 \times 10^9/l$ bis $< 50 \times 10^9/l$ wenn $\geq 100 \times 10^9/l$ bei Studienbeginn</td> <td>150 mg einmal täglich</td> <td>100 mg einmal täglich</td> <td>Behandlung unterbrechen</td> </tr> <tr> <td>$\geq 25 \times 10^9/l$ bis $< 100 \times 10^9/l$ bei Studienbeginn</td> <td colspan="3">Keine Dosisanpassung erforderlich</td> </tr> <tr> <td>$< 25 \times 10^9/l$</td> <td colspan="3">Behandlung unterbrechen</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Behandlung mit MMB wurde unterbrochen, wenn ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ war. Die Behandlung konnte mit der gleichen oder einer niedrigeren Dosis wieder aufgenommen werden, nachdem der ANC-Wert wieder $\geq 0,75 \times 10^9/l$ war. Eine Unterbrechung der Behandlung von maximal 28 Tagen war auch in Betracht zu ziehen, wenn eine klinisch relevante</p>	Dosis vor der Reduktion	200 mg einmal täglich	150 mg einmal täglich	100 mg einmal täglich	Thrombozytenzahl	Reduzieren auf die unten angegebene Dosis			$\geq 50 \times 10^9/l$	Keine Dosisanpassung erforderlich			$\geq 25 \times 10^9/l$ bis $< 50 \times 10^9/l$ wenn $\geq 100 \times 10^9/l$ bei Studienbeginn	150 mg einmal täglich	100 mg einmal täglich	Behandlung unterbrechen	$\geq 25 \times 10^9/l$ bis $< 100 \times 10^9/l$ bei Studienbeginn	Keine Dosisanpassung erforderlich			$< 25 \times 10^9/l$	Behandlung unterbrechen		
Dosis vor der Reduktion	200 mg einmal täglich	150 mg einmal täglich	100 mg einmal täglich																							
Thrombozytenzahl	Reduzieren auf die unten angegebene Dosis																									
$\geq 50 \times 10^9/l$	Keine Dosisanpassung erforderlich																									
$\geq 25 \times 10^9/l$ bis $< 50 \times 10^9/l$ wenn $\geq 100 \times 10^9/l$ bei Studienbeginn	150 mg einmal täglich	100 mg einmal täglich	Behandlung unterbrechen																							
$\geq 25 \times 10^9/l$ bis $< 100 \times 10^9/l$ bei Studienbeginn	Keine Dosisanpassung erforderlich																									
$< 25 \times 10^9/l$	Behandlung unterbrechen																									

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nicht-hämatologische Toxizität des Grades 3 oder 4 auftrat, bei der der Prüfarzt einen Zusammenhang mit der MMB-Behandlung sah, oder wenn ein Blutungsereignis \geq Grad 2 auftrat, woraufhin die Behandlung mit der gleichen oder einer niedrigeren Dosis nach Abklingen des Ereignisses wieder aufgenommen werden konnte. Die Behandlung war dauerhaft abubrechen, wenn eine behandlungsbedingte nicht-hämatologische Toxizität des Grades 3 oder 4 zu einer Unterbrechung der Behandlung mit der 100-mg-QD-Dosis führte und nach Wiederaufnahme der MMB-Behandlung mit der gleichen Dosis erneut auftrat.</p> <p>Bei Patienten, die eine Dosis von weniger als 200 mg pro Tag erhielten, konnte die MMB-Dosis erhöht werden, wenn die Wirksamkeit unzureichend war, vorausgesetzt, es traten keine neuen oder wiederkehrenden nicht-hämatologischen Toxizitäten des Grades 3 oder 4 auf, die als mit MMB in Zusammenhang stehend angesehen wurden, \geq Grad 2 Blutungsereignis, Thrombozytenzahl $<50 \times 10^9/l$ und/oder ANC $<0,75 \times 10^9/l$. Eine unzureichende Wirksamkeit wurde definiert als das Ausbleiben einer Verringerung der palpablen Milzlänge um $\geq 50\%$ oder einer Verringerung des Milzvolumens um $\geq 35\%$, gemessen durch CT oder MRT, gegenüber dem Baseline-Wert.</p> <p>Die MMB-Dosis konnte in 50-mg-Schritten bis zu einem Maximum von 200 mg pro Tag erhöht werden. Die Dosis durfte während der ersten 4 Wochen der Therapie oder innerhalb von 4 Wochen nach einer Dosisreduktion nicht erhöht werden. Wenn eine Dosissteigerung möglich war, durfte die Dosis nicht häufiger als alle 2 Wochen erhöht werden.</p> <p>Beste verfügbare Therapie (Best available therapy, BAT)</p> <p>Die Patienten im BAT-Behandlungsarm erhielten eine Behandlung in einer Dosierung und nach einem Behandlungsschema, die vom Prüfarzt in Übereinstimmung mit dem Behandlungsstandard festgelegt wurden. Die Therapie konnte während der Studie jederzeit geändert werden, außer während der Screening-Phase. Keine aktive Therapie war eine zulässige Option. Daher wurden Behandlungsabbrüche und -dauer in dieser Gruppe möglicherweise nicht einheitlich erfasst.</p> <p>Zu den möglichen Therapien im BAT-Arm gehören Chemotherapie (z. B. Hydroxyurea), Anagrelid, Kortikosteroide, hämatopoetische Wachstumsfaktoren, immunmodulatorische Mittel, Androgene oder Interferone und möglicherweise auch keine Therapie der MF.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</p> <p>Milzansprechrte zu Woche 24, definiert als der Anteil der Patienten, die eine Verringerung des Milzvolumens von $\geq 35\%$ gegenüber dem Ausgangswert in Woche 24 erreichten, gemessen mittels MRT oder CT. Das Milzvolumen wurde durch verblindete Auswertung von MRT- oder CT-Scans durch ein zentrales Bildgebungslabor ermittelt, wie in der unabhängigen Überprüfungscharta beschrieben. Für die Analyse wurden nur Bewertungen mit der gleichen Bildgebungsmethode wie bei der Ausgangsbewertung verwendet. Bewertungen mit einer anderen Bildgebungsmodalität als bei der Ausgangsuntersuchung von der Analyse ausgeschlossen wurden, d. h., wenn die Ausgangsuntersuchung mit MRT durchgeführt wurde, wurden Bewertungen nach der Ausgangsuntersuchung mit CT-Scans nicht für die Analyse verwendet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Das Baseline-Milzvolumen wurde als das letzte mittels MRT oder CT-gemessene Milzvolumen aus der Baseline-Periode vor oder am Tag der Randomisierung definiert (Tag 30 bis Tag 1; Tag 1 wurde als Tag der Randomisierung definiert).</p> <p>Das Milzvolumen in Woche 24 war als das mittels MRT oder CT gemessene Milzvolumen in Woche 24 der RCT-Phase definiert (d. h. Tag 141 bis 197; Tag 1 wurde als Datum der Randomisierung definiert). Aufgrund der Schwierigkeit, die bildgebenden Untersuchungen zu planen, wurden für das Milzvolumen in Woche 24 Bewertungen innerhalb von 10 Tagen nach der ersten MMB-Dosierung in der ET-Phase und zwischen den Tagen 141 und 197 ab dem Datum der Randomisierung verwendet, wenn in der RCT-Phase vor oder am Tag der ersten MMB-Dosierung in der ET-Phase und zwischen den Tagen 141 und 197 keine Bewertung verfügbar war. Wenn es mehrere Datensätze von Bewertungen in der RCT-Phase vor oder am Datum der ersten ET-Phase MMB-Dosierung und zwischen den Tagen 141 und 197 gab, wurden die Bewertungen in der RCT-Phase gemäß den in Abschnitt 3.8.3 des SAP festgelegten Regeln ausgewählt.</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</p> <p>Die folgenden 4 sekundären Endpunkte werden für das sequenzielle Testen in der aufgeführten Reihenfolge durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ansprechrate des TSS-Wertes zu Woche 24, definiert als der Anteil der Patienten, die eine Verringerung des TSS-Wertes um $\geq 50\%$ vom Baseline-Wert bis Woche 24 erreichen, gemessen mit dem modifizierten Myeloproliferative neoplasm symptom assessment form (MPN-SAF) TSS Diary v2.0 • Rate der Erythrozyten-Transfusionen in der RCT-Phase, definiert als die durchschnittliche Anzahl von Erythrozyteneinheiten, die nicht mit klinisch auffälligen Blutungen assoziiert waren, pro Probandenmonat während der RCT-Phase • Ansprechrate bzgl. Unabhängigkeit von Erythrozyten-Transfusionen zu Woche 24, definiert als der Anteil der Patienten, die zu Woche 24 transfusionsunabhängig sind, wobei TI als Abwesenheit von Erythrozyten-Transfusionen und kein gemessener Hämoglobin (Hb)-Wert unter 8 g/dl in den vorangegangenen 12 Wochen definiert ist • Ansprechrate bzgl. Erythrozyten-TD zu Woche 24, definiert als der Anteil der Patienten, die zu Woche 24 transfusionsabhängig sind, wobei TD definiert ist als mindestens 4 Einheiten Erythrozyten-Transfusionen oder ein Hb-Wert unter 8 g/dl in den vorangegangenen 8 Wochen, mit Ausnahme von Fällen im Zusammenhang mit klinisch offensichtlichen Blutungen <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Veränderung des Milzvolumens zu Woche 24 gegenüber dem Baseline-Wert • Verringerung des Milzvolumens in Woche 48 im Vergleich zu Woche 24 • Prozentuale Veränderung des Milzvolumens zu Baseline im Zeitverlauf • Tastbare Milzgröße und prozentuale Veränderung der tastbaren Milzgröße im Zeitverlauf

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Milzansprechrates nach Woche 24, definiert als der Anteil der Patienten, die eine Verringerung des Milzvolumens von $\geq 35\%$ gegenüber dem Baseline-Wert erreichten, durch MRT- oder CT-Scans gemessen. Um diesen vorgegebenen Endpunkt zu untersuchen, wurden Analysen zum Ansprechen der Milz zu einem beliebigen Zeitpunkt und zur Verringerung des Milzvolumens in Woche 48 im Vergleich zu Woche 24 durchgeführt. • Milzansprechrates im Zeitverlauf • Ansprechen der Milz zu einem beliebigen Zeitpunkt • Dauer des Milzansprechens, definiert als das Intervall zwischen dem ersten Auftreten des Milzansprechens und dem frühesten Datum des Verlusts des Milzansprechens • Patient Global Impression of Change (PGIC) • MPN-SAF • TSS-Ansprechrates alle 4 Wochen • Auswertung der einzelnen TSS-Items • Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline des TSS zu Woche 24 • EuroQol 5-Dimension 5 Level Health Utility Index (EQ-5D-5L) • Short Form Questionnaire-36 Version 2 (SF-36v2) • Rate der Unabhängigkeit von Erythrozyten-Transfusionen bis Woche 24 • Rate der Erythrozyten-TD bis Woche 24 • Rate der neue erworbenen Unabhängigkeit von Erythrozyten-Transfusionen bis Woche 24 • Rate der neue erworbenen Erythrozyten-TD bis Woche 24 • Rate des transfusions-freien Ansprechens im Zeitverlauf • Transfusionsfreies Ansprechen zu Woche 24 und bis Woche 24 • Laborwerte (Hb, Thrombozyten, ANC): Veränderung und prozentuale Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert im Zeitverlauf • Rate der Erythrozyten-Transfusionen in der ET-Phase • Dauer des TI-Ansprechens von Patienten, die zu Baseline nicht TI-abhängig waren und die eine TI post-Baseline in der RCT-Phase erreichten • Zeit bis zur TI von Patienten, die zu Baseline nicht TI waren und die eine TI post-Baseline in der RCT-Phase erreichten • Ansprechrates der Anämie zu Woche 24 (basierend auf IWG-MRT/ELN-Kriterien) • TI bis Woche 48 • Dauer der TI zu jeglichem Zeitpunkt • Anteil an Patienten, die eine Erythrozyten-Transfusion erhielten • Zeit bis zur 1., 3. und 5. Einheit einer Erythrozyten-Transfusion • Anstieg des Hb-Werts zu Woche 24 • Rate der klinischen Verbesserung zu Woche 24, definiert als Anteil an Patienten, die <ul style="list-style-type: none"> ○ ein vollständiges Ansprechen (Complete Remission, CR) oder ein partielles Ansprechen (Partial Remission, PR) basierend auf den IWG-MRT/ELN Kriterien des Ansprechens erreicht haben oder ○ ein Anämie-Ansprechen zu Woche 24 hatten oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ ein Milzansprechen (gemessen mittels MRT/CT) zu Woche 24 hatten oder ○ ein TSS-Ansprechen zur Woche 24 hatten • Gesamtansprechrates (Overall response rate, ORR) • Leukämiefreies Überleben (Leukemia-free survival, LFS) • Gesamtüberleben • Veränderungen des Zytokin-stimulierten phosphorylierten STAT3-Proteins in Blutzellen von Baseline zu Woche 24 • Veränderung der JAK2V617F-Allellast von Baseline zu jeder Studienvisite, bei der die Variable gemessen wird • Veränderungen der gemessenen Spiegel von Zytokin- und anderen Proteinmarkern von Baseline zu Woche 24 <p>Nach dem Screening erhielten die Patienten ein elektronisches Tagebuch (eDiary) zum täglichen Ausfüllen des MPN-SAF TSS. Die Patienten füllten den modifizierten MPN-SAF TSS jeden Tag während der gesamten 24 Wochen der Studienteilnahme aus. Bei den regelmäßigen Studienbesuchen wurden die patienten-berichteten Endpunkte (Patient-reported outcomes, PROs) sowie klinische, Labor- und Krankheitsbewertungen durchgeführt.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurden keine Änderungen durchgeführt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Der primäre Endpunkt der Studie war die Milzansprechrates zu Woche 24. Basierend auf den historischen Daten der RUX-COMFORT-II-Studie [118] lag die Milzansprechrates in Woche 24 für BAT bei 0 von 73 Patienten. Daten aus den MMB-Studien CCL09101 und YM387-II-02 zeigten, dass bei Patienten, die zuvor mit RUX behandelt wurden, die Milzansprechrates zu Woche 24 bei 4 von 15 Patienten (23,5%) bzw. 3 von 9 Patienten (33,3%) lag. Unter der Annahme, dass die Milzansprechrates in Woche 24 bei den zuvor mit RUX behandelten Patienten 20% für MMB und 1% für BAT beträgt, würde eine Stichprobengröße von 150 Patienten (100 bei MMB und 50 bei BAT) eine Aussagekraft von >95% bei einem zweiseitigen Niveau von 0,05 unter Verwendung des Exakten Fisher-Tests bieten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es wurde eine Interim-Analyse mit Daten durchgeführt, die bis zum 28. Juli 2016 gesammelt wurden, da zu diesem Zeitpunkt alle Probanden Woche 24 erreicht hatten (Interim-Analyse Woche 24). Eine zusätzliche Analyse wurde mit Fokus auf die ET-Phase für Daten durchgeführt, die bis zum 12. September 2017 erhoben wurden (Interim-Analyse Woche 48).</p> <p>Die Studienbehandlung kann aus einem der folgenden Gründe abgebrochen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Begleitende Erkrankung, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Beurteilung des klinischen Zustands in erheblichem Maße beeinträchtigen könnte • Toxizität, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Fähigkeit zur Fortsetzung der studienspezifischen Verfahren beeinträchtigte oder nicht im Interesse des Patienten lag • Fortschreiten der Krankheit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Wunsch des Patienten, die Studie aus jeglichem Grund abzubrechen • Nichteinhaltung der Anforderungen durch den Patienten • Schwangerschaft während der Studie • Abbruch der Studie auf Verlangen von Gilead, einer Aufsichtsbehörde oder einem Institutional Review Board (IRB)/ Independent Ethics Committee (IEC) <p>Bei Abbruch oder Unterbrechung der Behandlung kann die Dosis beider Studienmedikamente nach Ermessen des Prüfarztes reduziert werden. Patienten, die die Behandlung mit MMB oder BAT abbrechen, sollten in der Studie verbleiben und sich weiterhin den erforderlichen studienbezogenen Nachuntersuchungen und Verfahren unterziehen. Wenn dies nicht möglich oder für den Patienten oder den Prüfarzt nicht akzeptabel war, wurde der Patient aus der Studie ausgeschlossen und gebeten, an den Nachuntersuchungen und/oder den Nachuntersuchungen zur Ermittlung des Gesamtüberlebens teilzunehmen.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 in den MMB- oder BAT-Behandlungsarm unter Verwendung eines stratifizierten Randomisierungsschemas über das IXRS randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Es wurde ein stratifizierter Randomisierungsplan verwendet. Die Stratifizierung basierte auf den folgenden Variablen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TD (ja oder nein) • TSS-Baseline-Wert (<18 oder ≥18) <p>Für die Zwecke der Stratifizierung ist die TD definiert als mindestens 4 Einheiten Erythrozytentransfusionen oder ein Hämoglobinspiegel unter 8 g/dl in den 8 Wochen vor der Randomisierung.</p> <p>Wenn die Werte der Stratifikationsfaktoren zwischen dem IXRS und der klinischen Datenbank nicht übereinstimmten, wurden die in der klinischen Datenbank erfassten Werte für die Analysen verwendet. Die Hb-Werte des Zentrallabors, des lokalen Labors und der Electronic case report forms (eCRF) für Transfusionen wurden zur Bestimmung des Status des TD verwendet.</p> <p>Die Wirksamkeitsendpunkte wurden anhand von Stratifizierungsfaktoren als Kovariaten oder Stratifizierungsvariablen für die Analysen bewertet. Bei kontinuierlichen Wirksamkeitsendpunkten wurde der Baseline-Wert der Wirksamkeitsvariable als Kovariate in das Wirksamkeitsanalysemodell für diese Wirksamkeitsvariable aufgenommen.</p>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur	<p>Es handelte sich um Open-Label Studie, eine Geheimhaltung der Behandlung fand nicht statt.</p> <p>Die Patienten wurden über das IXRS nach dem Zufallsprinzip in einem Verhältnis von 2:1 der MMB- oder BAT-Behandlungsgruppe zugewiesen.</p> <p>Jedem Studienteilnehmer wurde eine Nummer im Format XXXXX-YYY zugewiesen. Die ersten fünf Ziffern (XXXXX) standen für die Nummer des Prüfcentrums, während die letzten drei Ziffern (YYY) die eindeutige Identifikationsnummer für einen bestimmten Patienten an diesem Zentrum darstellten. Wenn ein Patient zu einem anderen Prüfcentrum wechselte oder wenn es einen Wechsel des</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zuteilung gewährleistet war	Prüfarztes an einem Zentrum gab, änderte sich die Nummer des Prüfzentrums, aber die eindeutige Patientennummer blieb dieselbe; in solchen Fällen können sowohl die ursprüngliche als auch die nachfolgende Nummer des Prüfzentrums für einen Patienten in diesem Bericht verwendet werden.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nach Bestätigung, dass die Patienten zur Teilnahme an der Studie geeignet sind, und nach Abschluss der Baseline-Bewertungen wurde die Randomisierung durchgeführt. Das IXRS weist den Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung die Studienmedikation zu.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelte sich um eine Open-Label-Studie, es fand keine Verblindung statt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primärer Wirksamkeitsendpunkt Für die primäre Analyse der Milzansprechrates in Woche 24 umfasste der Nenner für die Berechnung des Prozentsatzes der Patienten mit einer Verringerung von $\geq 35\%$ in Woche 24 alle randomisierten Patienten im Intention to treat (ITT)-Analyseset. Patienten mit fehlendem Milzvolumen zu Beginn der Studie oder mit nicht verfügbarem Milzvolumen in Woche 24 aufgrund eines vorzeitigen Abbruchs der RCT-Phase oder eines fehlenden Scans wurden als Non-Responder betrachtet. Um die Robustheit der primären Wirksamkeitsergebnisse zu bewerten, wurden die folgenden Sensitivitätsanalysen durchgeführt: 1. Analyse auf der Grundlage des Per Protocol (PP)-Analyse-Sets. 2. Unstratifizierte exakte und Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Methoden wurden mit dem ITT-Analyseset ohne Anpassung an den Stratifikationsfaktor durchgeführt. 3. Last observation carried forward (LOCF): Bei Patienten mit fehlendem Milzvolumen in Woche 24 wurde das letzte verfügbare Milzvolumen zur Imputation des fehlenden Milzvolumens in Woche 24 verwendet. Ein fehlendes Milzvolumen aufgrund einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Splenektomie oder eines vorzeitigen Absetzens des Studienmedikaments in der RCT-Phase aufgrund eines symptomatischen Milzwachstums, einer Krankheitsprogression oder des Todes wurde nicht fortgeschrieben und als Non-Responder gewertet.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <p>Für die folgenden vier sekundären Endpunkte wurde sequenzielles Testen durchgeführt, um die Fehlerrate vom Typ 1 zu kontrollieren. Die festgelegte Reihenfolge der Prüfung der sekundären Endpunkte war wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ansprechrate bei der TSS vom Ausgangswert bis Woche 24, als der Anteil der Patienten definiert, die in Woche 24 eine Verringerung der TSS um $\geq 50\%$ gegenüber dem Ausgangswert erreichten, ermittelt anhand des modifizierten MPN-SAF TSS v2.0 • Rate der Erythrozytentransfusionen in der RCT-Phase, als die durchschnittliche Anzahl der transfundierten Erythrozyteneinheiten definiert, die nicht mit klinisch offensichtlichen Blutungen pro Monat während der RCT-Phase verbunden waren • Ansprechrate für TI in Woche 24, als der Anteil der Patienten definiert, die in Woche 24 TI waren, wobei TI als Abwesenheit von Erythrozytentransfusionen und keinem Hämoglobinwert unter 8 g/dl in den vorangegangenen 12 Wochen definiert wurde, mit Ausnahme von Fällen, die mit klinisch offener Blutung verbunden waren • Ansprechrate für TD in Woche 24, als der Anteil der Patienten definiert, die in Woche 24 transfusionsabhängig waren, wobei TD als mindestens 4 Einheiten Erythrozyten-Transfusion oder ein Hb-Wert unter 8 g/dl in den vorangegangenen 8 Wochen definiert war, mit Ausnahme von Fällen, die mit klinisch offenkundigen Blutungen verbunden waren. <p>Um die Gesamtfehlerrate vom Typ I über die primären und sekundären Endpunkte der Studie bei einem zweiseitigen p-Wert Signifikanzniveau von 0,05 zu erhalten, wurde die primäre Wirksamkeitshypothese bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 verworfen, bevor die Wirksamkeitshypothesen für die sekundären Wirksamkeitseindpunkte getestet wurden. Die 4 sekundären Endpunkte wurden nacheinander auf dem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 in der oben aufgeführten Reihenfolge getestet. Wurde eine Nullhypothese nicht abgelehnt, wurde die formale sequenzielle Prüfung abgebrochen und für die verbleibenden sekundären Endpunkte wurde nur nominale Signifikanz angegeben.</p> <p>Die primären Analysen, für die mit der Erythrozytentransfusion zusammenhängenden sekundären Endpunkte mit dem ITT-Analyseset durchgeführt wurden, und die Sensitivitätsanalysen wurden mit dem PP-Analyseset durchgeführt. Der Nenner für die Berechnung der Ansprechrate für TSS waren Patienten im ITT- oder PP-Analyseset mit einem nicht fehlenden Ausgangs-TSS >0 oder Patienten, die einen Ausgangs-TSS=0, aber einen von Null verschiedenen oder fehlenden TSS in Woche 24 als primäre bzw. Sensitivitätsanalyse hatten. Zur Analyse der Ansprechraten in Woche 24 für TSS, TI und TD wurden ähnliche Analyseansätze wie für die Milzansprechrate in Woche 24 verwendet.</p> <p>Bei der Berechnung der Endpunkte im Zusammenhang mit Erythrozytentransfusionen wurden Transfusionen aufgrund klinisch</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>offenkundiger Blutungen von der Berechnung ausgeschlossen. Fehlende Transfusionseinheiten wurden durch 2 Einheiten oder die umgerechnete Äquivalenz von 2 Einheiten ersetzt. Teilweise fehlende Transfusionsdaten wurden als der erste Tag des Monats imputiert, wenn Monat und Jahr verfügbar waren, oder als "Jan 01", wenn nur das Jahr verfügbar war.</p>
12b	<p>Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</p>	<p>Für die Subgruppenanalysen erfolgte die Einteilung der Patienten nach Subgruppen auf der Grundlage der Stratifikationsfaktoren.</p> <p>Wenn ein Ungleichgewicht bei den vermuteten prognostischen Baseline-Charakteristika zwischen den Behandlungsgruppen bestand, wurden für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte auch andere Patientensubgruppen untersucht. Zu den voraussichtlichen prognostischen Baseline-Charakteristika gehörten die folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (<65 Jahre oder ≥65 Jahre) • Geschlecht (männlich oder weiblich) • Ethnische Zugehörigkeit (weiß oder alle anderen Rassen) • Baseline-Milzvolumen (<Median oder ≥Median) • Baseline-Hb-Wert (<8 g/dl oder ≥8 g/dl) • DIPSS Prognosekategorie (Intermediärrisiko oder Hochrisiko) • Krankheitsstatus der MF (PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF) • Januskinase (JAK)2V617F-Mutation (positiv oder negativ, basierend auf der Anamnese) • Dauer der RUX-Behandlung der Patienten vor der Randomisierung (≥12 Wochen oder <12 Wochen) • Höchste RUX-Dosis, die die Patienten seit der Randomisierung erhalten haben <p>Pharmakokinetische Endpunkte, Nebenwirkungen und Laboranomalien wurden in den folgenden Subgruppen untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (<65 Jahre und oder ≥65 Jahre) • Geschlecht (männlich oder weiblich) • Ethnische Zugehörigkeit (weiß oder alle anderen Rassen) <p>Zur grafischen Darstellung der Veränderungen des Behandlungseffekts in den einzelnen Untergruppen wurde ein Walddiagramm der Proportionsdifferenz (Risikodifferenz) oder der kleinsten quadratischen Mittelwertdifferenzen der Behandlungsgruppen nach Subgruppen erstellt.</p> <p>Es wurden folgende post hoc Subgruppenanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline-TI • Baseline-Nicht-TI • Baseline-TSS (<10 oder ≥10) • Baseline-Hb (<10 g/dl oder ≥10 g/dl) • Baseline-TSS ≥ 10 UND Hb <10 /dl • Baseline-Thrombozytenzahl (<100, <150, ≥10 und ≤200, >200 (×10⁹/l))
Resultate		
13	<p>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</p>	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt 156 Patienten wurden in die Studie aufgenommen und 109 Patienten schlossen die Studie ab. Insgesamt brachen 35 Patienten im MMB-Arm und 40 Patienten im BAT-Arm die Studie ab. a) Randomisiert: 156 (MMB-Arm 104 Patienten, BAT-Arm 52 Patienten) b) Intervention erhalten: 156 (MMB-Arm 104 Patienten, BAT-Arm 52 Patienten) c) Berücksichtigt für primäres Zielkriterium: 156 (MMB-Arm 104 Patienten, BAT-Arm 52 Patienten)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Gründe für den vorzeitigen Therapieabbruch: <ul style="list-style-type: none"> • MMB-Behandlungsarm: 35 Patienten brachen die Behandlung ab <ul style="list-style-type: none"> ○ Unerwünschte Ereignisse: 14 Patienten ○ Entscheidung des Patienten: 7 Patienten ○ Krankheitsprogression: 5 Patienten ○ Entscheidung des Prüfarztes: 3 Patienten ○ Unzureichende Wirksamkeit: 3 Patienten ○ Tod: 2 Patienten ○ Uneignung: 1 Patient • BAT-Behandlungsarm: 12 Patienten brachen die Behandlung ab <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod: 5 Patienten ○ Entscheidung des Patienten: 4 Patienten ○ Symptomatisches Wachstum der Milz: 2 Patienten ○ Entscheidung des Prüfarztes: 1 Patient
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Doppelblinde randomisierte Behandlung: 24 Wochen Erweiterte Open-Label-Behandlung: bis zu 204 Wochen Maximale Dauer der Behandlung: ca. 5 Jahre Aufnahme des ersten Patienten: 19.06.2014. Studienabschluss: 25.04.2019.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant durchgeführt und analysiert. Abschluss der Studie: 25.04.2019
a: nach CONSORT 2010. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

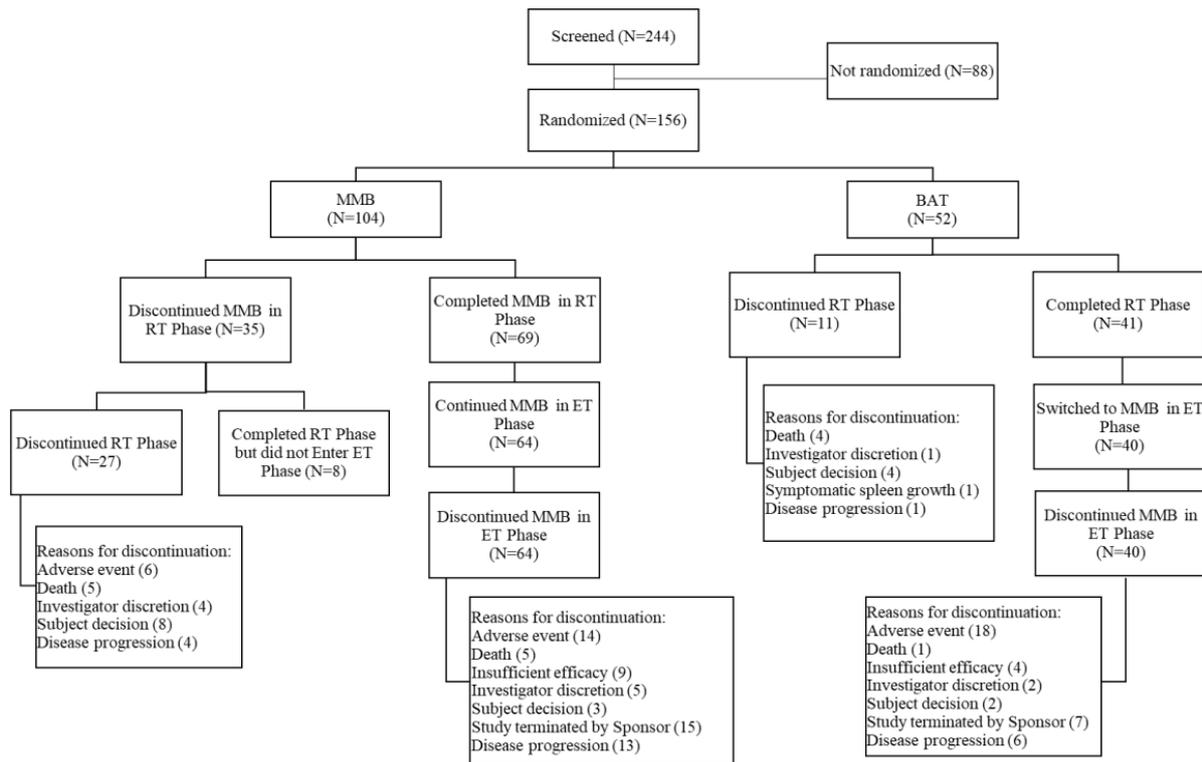


Abbildung 4-25: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie SIMPLIFY-2

Studie MOMENTUM

Tabelle 4-170 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MOMENTUM

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel</p> <p>Bestimmung der Wirksamkeit von Momelotinib (MMB) gegenüber Danazol (DAN) anhand der Verbesserung des Myelofibrose Symptom Assessment Form (MFSAF) Total Symptom Score (TSS) bewertet bei Patienten mit primärer Myelofibrose (PMF), Myelofibrose nach Polycythemia vera (Post-PV-MF) oder Myelofibrose nach essentieller Thrombozythämie (Post-ET-MF), die zuvor mit einem zugelassenen Janus-assoziierten Kinase-Inhibitor (JAKi) behandelt wurden.</p> <p>Zweites primäres Ziel (gemäß EMA-CSR)</p> <p>Vergleich der Wirksamkeit von MMB gegenüber DAN in Bezug auf die Transfusionsunabhängigkeit (Transfusion Independence, TI) zu Woche 24 (gemäß EMA SAP Version 2.0 wurde dieser Endpunkt als zweiter primärer Endpunkt dual zum anderen primären Endpunkt ausgewertet).</p> <p>Sekundäre Ziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Wirksamkeit von MMB gegenüber DAN in Bezug auf die Milzansprechrage (Splenic Response Rate, SRR) • Vergleich der Veränderung der Werte des MFSAF TSS gegenüber dem Baseline-Wert bei MMB- und DAN-behandelten Patienten • Vergleich des Bedarfs an Transfusionen mit Erythrozyten (Red Blood Cell, RBC) bei MMB- und DAN-behandelten Patienten • Bewertung der Dauer des MFSAF TSS-Ansprechens • Bewertung der Dauer des TI-Status zu Woche 24 • Vergleich des Nutzens von MMB gegenüber DAN in Bezug auf das Ansprechen der Anämie und den Transfusionsbedarf sowie Abschätzung der Dauer des Ansprechens • Charakterisierung der Sicherheit von MMB • Vergleich des Gesamtüberlebens und des leukämiefreien Überlebens (leukemia-free survival, LFS) zwischen den mit MMB- und DAN-behandelten Patienten • Vergleich der Patienten-berichteten Fatigue und körperlichen Funktion unter Behandlung mit MMB gegenüber DAN <p>Explorative Ziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich des Patienten-berichteten Gesundheitszustands und der Patienten-berichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health-Related Quality of Life, HRQoL) unter der Behandlung mit MMB gegenüber DAN • Bewertung des Zusammenhangs zwischen der pharmakokinetischen MMB-Exposition und den Studien-Ergebnissen • Bestimmung der Wirksamkeit von MMB gegenüber DAN in Bezug auf die Verbesserung der Werte des MFSAF TSS in Untergruppen, die durch den Transfusionsbedarf zu Baseline definiert sind • Bewertung der Zeit bis zum Auftreten einer symptomatischen Milzprogression bei mit MMB- gegenüber DAN-behandelten Patienten • Untersuchung von möglichen Korrelationen des Ansprechens, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Mutationsanalysen • Untersuchung des Bedarfs an medizinischer Versorgung für Patienten unter Behandlung mit MMB gegenüber DAN

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Bewertung des Ferritinwertes zu Baseline als prädiktiven Biomarker für den Behandlungseffekt von MMB gegenüber DAN, gemessen am TI-Ansprechen zu Woche 24
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Es handelt sich um eine internationale, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie.</p> <p>Die geplante maximale Dauer der Studienteilnahme einschließlich Screening, Baseline, doppelblinder randomisierter Behandlung, erweiterter Open-Label-Behandlung, Sicherheits-Follow-up und Langzeitnachverfolgung betrug etwa 7 Jahre. Die Open-Label-Phase (OLP; für eine harmonisierte Darstellung im Dossier als erweiterter Behandlungsphase (Extended Treatment, ET-Phase) bezeichnet) und die Nachbeobachtung konnten gegebenenfalls in einer eigenständigen MMB-Extensionsstudie fortgesetzt werden.</p> <p>Das Screening wurde innerhalb von 6 Wochen vor der Randomisierung durchgeführt. Die zur Teilnahme an der Studie geeigneten Patienten schlossen eine Baseline (BL)-Periode von 7 aufeinanderfolgenden Tagen vor der Randomisierung (Tage BL1-BL7) ab. Innerhalb von 4 Tagen nach Tag BL7 wurden die Patienten nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 2:1 MMB plus DAN-Placebo (im Folgenden MMB) oder DAN plus MMB-Placebo (im Folgenden DAN) zugeteilt und erhielten ihre erste Dosis des Studienmedikaments an Tag 1 des randomisierten doppelblinden Behandlungszeitraums. Die Patienten erhielten ihre erste Dosis des randomisierten Studienmedikaments am Tag 1 und nahmen das Studienmedikament während des 24-wöchigen randomisierten Behandlungszeitraums täglich oral ein.</p> <p>Patienten, die den randomisierten Behandlungszeitraum abschlossen, die die Behandlung aufgrund einer Progression der Milzerkrankung vorzeitig abbrechen oder die Behandlung aus anderen Gründen vorzeitig abbrechen, aber die geplanten Untersuchungen bis Woche 24 abschlossen, konnten in ET-Phase aufgenommen werden. Mit MMB behandelte Patienten, die die Behandlung bis zum Ende von Woche 24 abgeschlossen hatten, hatten die Möglichkeit, die Behandlung mit MMB als Open-Label-Behandlung bis zu 180 Wochen (d. h. bis zur Woche 204) fortzusetzen, was einer Gesamtdauer von etwa 4 Jahren entspricht. Mit DAN behandelte Patienten hatten die Möglichkeit, unter den folgenden Voraussetzungen zu einer offenen MMB-Behandlung zu wechseln:</p> <ol style="list-style-type: none"> am Ende von Woche 24, wenn sie den randomisierten Behandlungszeitraum abschlossen; am Ende von Woche 24, wenn sie die Behandlung mit DAN abbrechen, aber die Studienbeurteilungen fortsetzten und keine unzulässigen Medikamente erhielten, es sei denn, sie wurden vom Sponsor genehmigt; oder vor dem Ende von Woche 24, wenn sie die definierten Kriterien für eine bestätigte Progression der Milzerkrankung erfüllten. <p>Der Wechsel zu einer MMB-Extensionsstudie (SRA-MMB-4365, XAP) war für Patienten erlaubt, die ≥ 24 Wochen einer offenen Behandlung mit MMB abgeschlossen hatten. Mit DAN behandelte Patienten, die am Ende der 24. Woche einen klinischen Nutzen aufwiesen, bekamen die Möglichkeit, die Behandlung mit DAN bis Woche 48 fortzusetzen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das ursprüngliche Protokoll v1.0 vom 27. Juni 2019 hatte 15 Änderungen (2 globale, 12 länderspezifische und 1 administrative).</p> <p>Protokolländerung v1.1 (Global) - 16. August 2019 enthielt die folgenden wesentlichen Änderungen gegenüber dem ursprünglichen Protokoll:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erläuterung und Klarstellung der Kriterien für eine Dosisreduktion aufgrund von Thrombozytopenie, Neutropenie und nicht-hämatologischen oder anderen Toxizitäten sowie eine anschließende Dosis-Steigerung. • Geänderte Schwellenwerte der Thrombozytenzahl, die für die Wiederaufnahme der Behandlung erforderlich ist, basierend auf dem Baseline-Wert. • Aktualisierung der Bestimmungen für den Übergang von der randomisierten Phase zur ET-Phase, sodass die Behandlungszuweisung nur dann entblindet wird, wenn dies erforderlich ist, um die Eignung für die Behandlung mit MMB oder DAN in der ET-Phase zu bestimmen. <p>Protokolländerung v2.0 (Global) - 18. Dezember 2020 mit den folgenden wesentlichen Änderungen gegenüber der Protokolländerung v1.1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Interimanalyse zur Neubewertung des Stichprobenumfangs wurde aus dem Studiendesign entfernt. • Modifizierung der geplanten statistischen Analysen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Verschiebung der Mixed Effect Model For Repeated Measures (MMRM)-Analyse des sekundären Endpunkts MFSAF TSS an die vierte Position der Testhierarchie ○ Überarbeitete Beschreibung des hierarchischen Testen der sekundären Endpunkte ○ Aktualisierte Beschreibungen der sekundären Endpunkte. ○ Aktualisierter Statistik-Abschnitt. • Änderung des Zeitpunktes der ersten Dosis nach der Randomisierung, des Zeitraums, in dem kein JAKi verabreicht wird, des Ausschlusses aktiver Anti-Myelofibrose (MF)-Medikamente und der Beurteilung des Milzvolumens zu Beginn der Studie, um Flexibilität bei der Planung der Randomisierung und des ersten Tages zu ermöglichen. • Die Einschlusskriterien wurden geändert: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kriterium 3: Es wurde klargestellt, dass ein MFSAF TSS von ≥ 10 Punkten während des Screenings erforderlich war ○ Kriterien 4a und 4c: Klarstellung der Anämie-Definition ○ Kriterium 5b: Es wurde hinzugefügt, dass Patienten, die eine niedrige Dosis eines JAKi erhalten, mit Zustimmung des Sponsors, die Zeit des Ausschleichens des JAKi verkürzen konnten oder ein Ausschleichen nicht notwendig war ○ Kriterium 9: Es wurde klargestellt, dass die Thrombozytenzahl erreicht werden muss, ohne, dass eine Thrombozytentransfusion erforderlich ist. • Die Ausschlusskriterien wurden geändert: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kriterium 1b: Klarstellung, dass die Anwendung von zugelassenen JAKi untersagt ist, und das Zeitfenster für die Anwendung vor Studienbeginn wurden verkürzt ○ Kriterium 1c: Verkürzung und des Zeitfensters für die Anwendung einer Anti-MF-Therapie vor Studienbeginn

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Kriterium 1e: Klarstellung, dass JAKi, die Prüfpräparate sind, 4 Wochen vor der Randomisierung untersucht sind ○ Kriterium 7: Hinzufügung von Thalassämie als Ursache einer klinisch signifikanten Anämie • Die Kriterien für Dosisanpassung oder das Absetzen der Medikation wurden aktualisiert, um zu verdeutlichen, dass das klinische Ermessen des Prüfarztes gelten sollte und dass im Falle einer Toxizität des Grades 3 oder 4 die relevanten Labortests nach dem klinischen Ermessen des Prüfarztes genau überwacht werden sollten. • Die antizipierten Risiken von DAN wurden präzisiert, um zu betonen, dass sich die bereitgestellten Sicherheitsinformationen auf die zugelassenen Indikationen für DAN beziehen und vom Prüfarzt als Richtlinie für die Beurteilung der Patienten in dieser Studie interpretiert werden sollten. • Die Kriterien für den Übergang zur Open-Label-Anwendung von MMB wurden aktualisiert, um die Genehmigung des Sponsors für den kurzfristigen Einsatz einer eingeschränkten Anti-MF-Medikation zur Behandlung einer schweren Milzprogression hinzuzufügen, die Kriterien für eine Milzprogression zu überarbeiten und die Genehmigung des Sponsors für lokal durchgeführte Milzvolumenmessungen hinzuzufügen. • Die eingeschränkte Behandlung wurde aktualisiert, um mit dem Ausschlusskriterium 1 übereinzustimmen und um den Beginn und das Ende des Studienzeitraums klar zu definieren. • Es wurde hinzugefügt, dass in Ausnahmefällen und mit Genehmigung des Sponsors alternative Methoden, einschließlich Papierformulare, zur Erfassung der Patienten-berichteten Endpunkte (patient-reported outcomes, PROs) verwendet werden können. • Die Kriterien und Verfahren zur Meldung von unerwünschten Ereignissen (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) wurden aktualisiert. • Die Anforderungen zur Testung auf Hepatitis wurden präzisiert. • Es wurde hinzugefügt, dass mit Genehmigung des Sponsors lokale Labortests zur Bestimmung der Studieneignung herangezogen werden können, wenn vor Tag 1 keine zentralen Labortests möglich sind. • Klarstellung des Zeitfensters (± 7 Tage) für MFSAF-Bewertungen und PROs während der ET-Phase. • Es wurde hinzugefügt, dass Patienten, die blutdrucksenkende Medikamente benötigen, am Tag der ersten Studiendosis engmaschig überwacht werden sollten und dass Medikamente verabreicht werden können, wenn dies klinisch notwendig ist. • Es wurde hinzugefügt, dass vor der Einnahme des Studienmedikaments eine Beratung der Patienten durch die Prüfarzte über eine mögliche Konservierung von Keimzellen erfolgen soll, aufgrund einer möglichen Unfruchtbarkeit. • Die Gestaltung der DAN-Verpackung und die Verfahren für die Entgegennahme des Studienmedikaments wurden aktualisiert. • Es wurde hinzugefügt, dass ein Kondom für Männer in Kombination mit einem Diaphragma (mit Spermizid) verwendet werden muss. • Es wurde eine Protokollzusatz mit Hinweisen zu geänderten Studienverfahren hinzugefügt, die während der COVID-19-Pandemie befolgt werden könnten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Strategie für den Übergang von Patienten in eine MMB-Extension-Studie wurde während der Studie aktualisiert. In der Protokolländerung v2.0 wurde der Übergang zu einer MMB- Extension-Studie als optional für Patienten angegeben, die ≥ 24 Wochen der Open-Label-Behandlung mit MMB abgeschlossen haben. Während der Studie kontaktierte der Sponsor die Studienzentren mit Patienten, die in der Open-Label-Extension-Phase mit MMB behandelt wurden, um auf das Ziel hinzuweisen, alle in Frage kommenden Patienten in Woche 48 (oder ggf. in der frühen Crossover-Woche 24) in die laufende MMB-Extension-Studie XAP zu überführen. Die Dokumentation liegt dem Sponsor vor.</p> <p>Clinical Study Report European Medicines Agency</p> <p>Das sekundäre Ziel „Vergleich der Wirksamkeit von MMB gegenüber DAN in Bezug auf die Transfusionsunabhängigkeit (Transfusion Independence, TI) zu Woche 24“ wurde im EMA-CSR als zweites primäres Ziel definiert.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Patienten, die alle der folgenden Kriterien erfüllten, wurden in die Studie aufgenommen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alter ≥ 18 Jahre 2. Bestätigte Diagnose einer PMF gemäß den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) 2016 oder einer Post-PV-MF/Post-ET-MF gemäß den Kriterien der International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) 3. Symptomatisch, definiert als ein MFSAF TSS von ≥ 10 Punkten, bewertet durch eine einzelne MFSAF v4.0-Bewertung beim Screening vor dem ersten Tag der Baseline-Bewertungen (Tag BL1) 4. Anämisch, definiert als eines der folgenden Kriterien: <ol style="list-style-type: none"> a. Bei allen Patienten: Transfusion innerhalb von 28 Tagen vor Tag BL1 mit einem Hämoglobin (Hb)-Wert vor der Transfusion < 10 g/dl (wenn ein Patient nach Tag BL1, aber vor der Randomisierung eine Transfusion erhalten hat, wurde dieser Hb-Wert vor der Transfusion für die Teilnahmeberechtigung herangezogen), oder b. Bei Patienten ohne laufende JAKi -Therapie zum Zeitpunkt des Screenings: Hb < 10 g/dl während der Baseline-Periode (Tage BL1-BL7), oder c. Bei Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings eine laufende JAKi -Therapie erhalten: Hb < 10 g/dl während des Screenings, vor Tag BL7. 5. Vorherige Behandlung mit einem zugelassenen JAKi gegen PMF oder Post-PV-MF/Post-ET-MF für ≥ 90 Tage oder ≥ 28 Tage, wenn die JAKi -Therapie durch den Bedarf an Erythrozytentransfusionen von ≥ 4 Einheiten in 8 Wochen oder durch UE des Grades 3 oder 4 wie Thrombozytopenie, Anämie oder Hämatome erschwert wurde. <ol style="list-style-type: none"> a. Patienten, die die JAKi -Therapie vor dem Screening abgesetzt haben, benötigten kein zusätzliches behandlungsfreies Intervall. b. Bei Patienten mit laufender JAKi-Therapie zum Zeitpunkt des Screenings sollte die JAKi-Therapie über einen Zeitraum von ≥ 1 Woche ausgeschlichen werden. Bei Patienten, die eine niedrige Dosis eines JAKi erhalten (z. B. Ruxolitinib (RUX) 5 mg einmal täglich), kann mit Zustimmung des Sponsors eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>verkürztes oder kein Ausschleichen durchgeführt werden. Ein behandlungsfreies Intervall begann ≥ 7 Tage vor Tag BL1.</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Baseline-Splenomegalie, definiert als eine tastbare Milz mit einem Durchmesser von ≥ 5 cm unterhalb des linken Rippenbogens oder mit einem Volumen von ≥ 450 cm³ in der Bildgebung (Ultraschall, Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT) waren akzeptiert), die während der Untersuchung zu einem beliebigen Zeitpunkt vor der Randomisierung festgestellt wurde. 7. Hochrisiko-, Intermediärrisiko 2- oder Intermediärrisiko 1-Myelofibrose (MF) gemäß dem Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) oder DIPSS-plus 8. Keine geplante allogene Stammzelltransplantation 9. Akzeptable Laborwerte: <ol style="list-style-type: none"> a. Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count, ANC) $\geq 0,75 \times 10^9/l$ b. Thrombozytenzahl $\geq 25 \times 10^9/l$ (ohne Notwendigkeit einer Thrombozytentransfusion) c. Periphere Blastenzahl $< 10\%$ d. Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) $\leq 3 \times$ obere Grenze der Norm (upper limit of normal, ULN) ($\leq 5 \times$ ULN, wenn die Leber nach Einschätzung des Prüfarztes durch extramedulläre Hämatopoese geschädigt wurde oder im Zusammenhang mit einer Eisenchelator-Therapie geschädigt wurde, die innerhalb der letzten 60 Tage begonnen wurde) e. Berechnete Kreatinin-Clearance (CrCl) ≥ 30 ml/min berechnet nach Cockcroft-Gault: $CrCl [ml/min] = (140 - \text{Alter [Jahre]} \times \text{Gewicht [kg]}) / (72 \times \text{Serumkreatinin [mg/dl]}) \times 0,85$ (bei Frauen) f. Direktes Bilirubin $\leq 2,0 \times$ ULN 10. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Leistungsstatus von 0, 1 oder 2 11. Lebenserwartung > 24 Wochen. 12. In der Lage, die Einwilligungserklärung zu verstehen und zu unterschreiben 13. Bereit und in der Lage, Bewertungen zu PROs mit einem elektronischen Gerät durchzuführen 14. Frauen im gebärfähigen Alter, Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter und Patienten mit schwangeren oder stillenden Partnerinnen mussten zustimmen, die Verhütungsvorschriften des klinischen Studienprotokolls zu befolgen, und zwar ab der ersten Verabreichung von MMB, während der gesamten Studie und für 6 Monate nach der letzten MMB-Dosis. <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Patienten, auf die eines der folgenden Kriterien zutrifft, sind von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anwendung der folgenden Behandlungen innerhalb der angegebenen Zeiträume (Kriterien a-i): <ol style="list-style-type: none"> a. MMB zu einem beliebigen Zeitpunkt b. Zugelassene JAKi-Therapie (z. B. RUX oder Fedratinib) innerhalb einer Woche vor Tag BL1 (Einschlusskriterium 5) c. Aktive Anti-MF-Therapie innerhalb einer Woche vor Tag BL1. Eine supportive Therapie, einschließlich Steroide für Nicht-MF-Indikationen, kann eingesetzt werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> d. Potente Cytochrom P450 (CYP)-3A4-Induktoren innerhalb einer Woche vor Randomisierung e. Prüfpräparate (einschließlich JAKi) innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung f. Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffe (Erythropoiesis-Stimulating Agents, ESA) innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung g. DAN innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung h. Milzbestrahlung innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung i. Aktuelle Behandlung mit Simvastatin, Atorvastatin, Lovastatin oder Rosuvastatin <p>2. Prostatakrebs in der Vorgeschichte, mit Ausnahme von lokalisiertem Prostatakrebs, der chirurgisch oder durch Strahlentherapie mit kurativer Absicht behandelt wurde und als geheilt gilt</p> <p>3. Prostata-spezifisches Antigen >4 ng/ml</p> <p>4. Für die Messung des Milzvolumens aufgrund einer vorangegangenen Splenektomie nicht geeignet oder nicht bereit oder in der Lage, sich einer MRT- oder CT-Untersuchung zur Messung des Milzvolumens zu unterziehen</p> <p>5. Einer der folgenden Punkte (Kriterien a-k):</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Unkontrollierte interkurrente Erkrankung, einschließlich, aber nicht beschränkt auf eine aktive, unkontrollierte Infektion (Patienten, die ambulante antibakterielle und/oder antivirale Behandlungen für eine Infektion erhalten, die unter Kontrolle war, oder zur Infektionsprophylaxe können in die Studie eingeschlossen werden). b. Signifikantes aktives oder chronisches Blutungsereignis Grad ≥ 2 gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (CTCAE v5.0) innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung c. Instabile Angina pectoris innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung d. Symptomatische kongestive Herzinsuffizienz innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung e. Unkontrollierte Herzrhythmusstörungen innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung f. Mit der Fridericia-Methode korrigiertes QT (QTc)-Intervall >500 Millisekunden (ms), sofern nicht auf einen Schenkelblock zurückzuführen g. Derzeitige progressive Thrombose trotz Behandlung h. Porphyrie in der Vorgeschichte i. Child-Pugh-Score ≥ 10 j. Psychiatrische Erkrankung, soziale Situation oder ein anderer Zustand, der die Einhaltung der Studienanforderungen einschränken oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen könnte, beurteilt vom Prüfer oder Sponsor k. Unfähigkeit oder mangelnde Bereitschaft, die im Protokoll festgelegten Einschränkungen bezüglich der MF-Therapie und anderer Medikamente vor und während der Studienbehandlung einzuhalten <p>6. Patienten mit einer früheren oder zeitgleichen malignen Erkrankung, deren natürlicher Verlauf oder Behandlung die Sicherheits- oder Wirksamkeitsbewertung des Prüfpräparats erheblich beeinträchtigen könnte</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>7. Bekannte klinisch signifikante Anämie aufgrund von Eisen-, Vitamin B12- oder Folatmangel oder autoimmuner oder hereditärer hämolytischer Anämie oder gastrointestinaler Blutungen oder Thalassämie</p> <p>8. Bekannter positiver Status für das humane Immundefizienz-Virus (HIV).</p> <p>9. Chronische aktive oder akute virale Hepatitis A, B oder C-Infektion oder Hepatitis-B- oder -C-Träger (Testung auf Hepatitis B und C erforderlich)</p> <p>10. Ungelöste nicht-hämatologische Toxizitäten aus früheren Therapien mit Grad >1 gemäß CTCAE v5.0</p> <p>11. Vorhandensein einer peripheren Neuropathie Grad ≥ 2 nach CTCAE v5.0</p> <p>12. Frauen, die bereits schwanger sind oder stillen</p> <p>13. Bekannte Unverträglichkeit oder Überempfindlichkeit gegenüber MMB oder DAN, deren Metaboliten oder Hilfsstoffe der Formulierung</p> <p>14. Patienten mit den seltenen Erbkrankheiten der Galaktose-Intoleranz, des Lapp-Laktase-Mangels oder der Glukose-Galaktose-Malabsorption (DAN-Kapseln enthalten Laktose)</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Insgesamt nahmen 107 Studienzentren in dieser Studie teil (78 in Europa, 14 in Nordamerika, 10 in Asien, 5 in Australasien). Die Zahl der randomisierten Patienten in den einzelnen Studienzentren lag zwischen 1 und 7 Patienten.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Momelotinib</p> <p>Das Produkt wurde als braune Filmtabletten mit 50 mg, 100 mg, 150 mg und 200 mg Wirkstoff (Äquivalent der freien Base) in verschiedenen Formen (rund [50 mg und 100 mg], dreieckig [150 mg], Kapsel [200 mg]) geliefert. Die dazu passenden Placebo-Tabletten (MMB-Placebo) waren optisch mit den MMB-Tabletten identisch, enthielten jedoch keinen Wirkstoff.</p> <p>Die MMB-Anfangsdosis betrug 200 mg, die einmal täglich, vorzugsweise morgens zur gleichen Uhrzeit, von den Patienten eingenommen wurde.</p> <p>Danazol</p> <p>Der aktive Komparator DAN war handelsüblich als 100 mg Kapseln (dunkelgrün) und 200 mg Kapseln (orange) erhältlich. Die entsprechenden abgestimmten Placebokapseln (DAN-Placebo) waren optisch identisch mit den DAN-Kapseln, enthielten jedoch nur mikrokristalline Cellulose.</p> <p>Die DAN-Anfangsdosis betrug 600 mg (Tagesgesamtdosis), die in zwei aufgeteilten Dosen morgens und abends von den Patienten eingenommen wurden.</p> <p>Dosisanpassung und Dosisunterbrechung</p> <p>Die verblindete Behandlung (MMB oder DAN) und die offene Behandlung mit MMB oder DAN sollte aufgrund von Thrombozytopenie, Neutropenie oder anderen Toxizitäten nach Ermessen des Prüfarztes unterbrochen oder reduziert werden. Während des randomisierten Behandlungszeitraums wurden die Dosen beider Komponenten der Studienbehandlung (d. h. MMB plus DAN-Placebo oder DAN plus MMB-Placebo) sequenziell reduziert.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																												
		<p data-bbox="619 280 1257 309"><u>Stufenschema der Dosisreduktion der Studienmedikamente</u></p> <table border="1" data-bbox="619 315 1385 600"> <thead> <tr> <th data-bbox="619 315 890 405" rowspan="2">Stufe der Dosisreduktion</th> <th colspan="2" data-bbox="890 315 1385 360">Tägliche Gesamtdosis</th> </tr> <tr> <th data-bbox="890 360 1161 405">MMB (mg)</th> <th data-bbox="1161 360 1385 405">DAN (mg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="619 405 890 450">Anfangsdosis</td> <td data-bbox="890 405 1161 450">200</td> <td data-bbox="1161 405 1385 450">600</td> </tr> <tr> <td data-bbox="619 450 890 495">Stufe 1</td> <td data-bbox="890 450 1161 495">150</td> <td data-bbox="1161 450 1385 495">400</td> </tr> <tr> <td data-bbox="619 495 890 539">Stufe 2</td> <td data-bbox="890 495 1161 539">100</td> <td data-bbox="1161 495 1385 539">300</td> </tr> <tr> <td data-bbox="619 539 890 600">Stufe 3</td> <td data-bbox="890 539 1161 600">50</td> <td data-bbox="1161 539 1385 600">200</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="619 651 1391 981">Die Behandlung kann aufgrund von Toxizitäten für bis zu 28 Tage unterbrochen werden (ggf. einschließlich Ausschleichen). Beim Auftreten einer Toxizität, die länger als 28 Tage anhält, kann die Behandlung mit Genehmigung des Sponsors wieder aufgenommen werden. Zusätzliche Dosisunterbrechungen und sequenzielle Dosisreduktionen nach Wiederaufnahme der Behandlung waren bei wiederkehrender Toxizität möglich. Bei Toxizitäten der Grade 3 und 4 wurden nach Ermessen des Prüfarztes Laboruntersuchungen durchgeführt. Eine erneute Dosiserhöhung war nach Abklingen der Toxizität oder nach Wiedererreichen des Baseline-Wertes nach Ermessen des Prüfarztes möglich.</p> <p data-bbox="619 994 1391 1144">Der Prüfarzt bewertete in Absprache mit dem Sponsor die Notwendigkeit einer Änderung oder eines Abbruchs der Studienmedikation für jeden Patienten auf Grundlage einer allgemeinen Nutzen-Risiko-Bewertung, des Schweregrads des unerwünschten Ereignisses und des Ansprechens auf die Studienbehandlung.</p> <p data-bbox="619 1158 1374 1187"><u>Kriterien für eine Dosismodifikation aufgrund von Thrombozytopenie</u></p> <table border="1" data-bbox="619 1193 1385 1984"> <thead> <tr> <th data-bbox="619 1193 850 1301">Thrombozytenzahl zu Baseline</th> <th data-bbox="850 1193 1082 1301">Thrombozytenzahl während der Studie</th> <th data-bbox="1082 1193 1385 1301">Maßnahmen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="619 1301 850 1765" rowspan="2">≥100×10⁹/l</td> <td data-bbox="850 1301 1082 1346">≥20 bis <50×10⁹/l</td> <td data-bbox="1082 1301 1385 1346">Reduktion um eine Stufe.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="850 1346 1082 1765"><20×10⁹/l</td> <td data-bbox="1082 1346 1385 1765">Ausschleichen (falls erforderlich) und Dosisunterbrechung. Die Behandlung kann mit einer Dosisreduktion um eine Stufe wieder aufgenommen werden, wenn sich die Thrombozytenzahl auf ≥50×10⁹/l gesteigert hat, ohne dass eine Thrombozytentransfusion für ≥5 Tage erfolgt ist.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="619 1765 850 1984">≥50 bis <100×10⁹/l</td> <td data-bbox="850 1765 1082 1984"><20×10⁹/l</td> <td data-bbox="1082 1765 1385 1984">Ausschleichen (falls erforderlich) und Dosisunterbrechung. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich die Thrombozytenzahl auf</td> </tr> </tbody> </table>	Stufe der Dosisreduktion	Tägliche Gesamtdosis		MMB (mg)	DAN (mg)	Anfangsdosis	200	600	Stufe 1	150	400	Stufe 2	100	300	Stufe 3	50	200	Thrombozytenzahl zu Baseline	Thrombozytenzahl während der Studie	Maßnahmen	≥100×10 ⁹ /l	≥20 bis <50×10 ⁹ /l	Reduktion um eine Stufe.	<20×10 ⁹ /l	Ausschleichen (falls erforderlich) und Dosisunterbrechung. Die Behandlung kann mit einer Dosisreduktion um eine Stufe wieder aufgenommen werden, wenn sich die Thrombozytenzahl auf ≥50×10 ⁹ /l gesteigert hat, ohne dass eine Thrombozytentransfusion für ≥5 Tage erfolgt ist.	≥50 bis <100×10 ⁹ /l	<20×10 ⁹ /l	Ausschleichen (falls erforderlich) und Dosisunterbrechung. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich die Thrombozytenzahl auf
Stufe der Dosisreduktion	Tägliche Gesamtdosis																													
	MMB (mg)	DAN (mg)																												
Anfangsdosis	200	600																												
Stufe 1	150	400																												
Stufe 2	100	300																												
Stufe 3	50	200																												
Thrombozytenzahl zu Baseline	Thrombozytenzahl während der Studie	Maßnahmen																												
≥100×10 ⁹ /l	≥20 bis <50×10 ⁹ /l	Reduktion um eine Stufe.																												
	<20×10 ⁹ /l	Ausschleichen (falls erforderlich) und Dosisunterbrechung. Die Behandlung kann mit einer Dosisreduktion um eine Stufe wieder aufgenommen werden, wenn sich die Thrombozytenzahl auf ≥50×10 ⁹ /l gesteigert hat, ohne dass eine Thrombozytentransfusion für ≥5 Tage erfolgt ist.																												
≥50 bis <100×10 ⁹ /l	<20×10 ⁹ /l	Ausschleichen (falls erforderlich) und Dosisunterbrechung. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich die Thrombozytenzahl auf																												

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
				<p>≥50% des Baseline-Wertes erholt hat und ≥5 Tage lang keine Thrombozytentransfusion erfolgt ist, wobei die Dosis um eine Stufe reduziert wird.</p>
		<p><50×10⁹/l</p>	<p><20×10⁹/l</p>	<p>Ausschleichen (falls erforderlich) und Dosisunterbrechung.</p>
			<p>Steigerung bis ≥25×10⁹/l</p>	<p>Kann mit einer Dosisreduktion um eine Stufe wieder aufgenommen werden.</p>
		<p>Bei Patienten, die die niedrigste Dosis erhielten (Stufe 3), konnte die Behandlung mit der gleichen Dosis fortgesetzt werden, wenn die Thrombozytenzahl wieder auf ≥50×10⁹/l gestiegen war. Die Wiederaufnahme der Behandlung wurde erlaubt, wenn die Toxizität nach Ermessen des Prüfarztes abklang oder sich auf den Baseline-Wert normalisierte.</p>		
6	Zielkriterien			
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primäres Zielkriterium</p> <ul style="list-style-type: none"> • MFSAF TSS-Ansprechrates zu Woche 24 <p>Zweites primäres Zielkriterium (gemäß EMA-CSR)</p> <ul style="list-style-type: none"> • TI-Rate zu Woche 24 <p>Sekundäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • SRR zu Woche 24 basierend auf einer Verringerung des Milzsvolumens um ≥25% und ≥35% gegenüber dem Baseline-Wert • Veränderung des MFSAF TSS gegenüber dem Baseline-Wert zu Woche 24 • Rate der nicht durchgeführten Transfusion zu Woche 24 <p>Sonstige sekundäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer des zu Woche 24 gemessenen MFSAF TSS-Ansprechens • Dauer der TI zu Woche 24 • Ansprechen der Anämie und Transfusionsbedarf, um die Dauer des Ansprechens zu schätzen einschließlich kumulatives Transfusionsrisiko zu Woche 24, Anteil an Patienten mit Transfusionsabhängigkeit (Transfusion Dependence, TD) zu Woche 24 sowie Rate des Hb-Ansprechens • Anteil und Dauer der TI zu Woche 24 bei Patienten mit TD zu Studienbeginn • Bewertung der Sicherheit, einschließlich Art, Häufigkeit, Schweregrad, Zeitpunkt des Auftretens, Dauer und Zusammenhang mit dem Studienmedikament von unerwünschten Ereignissen oder Anomalien bei Labortests sowie SUE oder UE, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten • OS und LFS • Veränderungen der krankheitsbezogenen Fatigue (bewertet durch MFSAF), der krebsbezogenen Fatigue (bewertet durch European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) und der körperlichen Funktion 		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(bewertet durch Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) im Vergleich zum Baseline-Wert zu jedem Bewertungszeitpunkt</p> <p>Explorativ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderungen des EuroQol-5-Dimension (EQ-5D)-Index und der Visuellen Analog-Skala (VAS)-Werte sowie der Myelofibrosis-8-Dimension (MF-8D)-Klassifizierung gegenüber dem Baseline-Wert zu jedem Bewertungszeitpunkt • Korrelation zwischen der Plasmakonzentration von MMB und den Ergebnissen der Wirksamkeitsbewertung • MFSAF TSS-Ansprechrates zu Woche 24 in den Untergruppen TD, TI und Nicht-TD zu Studienbeginn • Zeit von der ersten Dosis bis zum symptomatischen Milzprogression • Messungen des Symptom- und Anämie-Ansprechens sowie explorative Analysen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Analyse von Mutationen • Hospitalisierungsraten, Transfusionsraten und Inanspruchnahme anderer medizinischer Leistungen während des 24-wöchigen randomisierten Behandlungszeitraums und der gesamten Studie • TI-Staus zu Woche 24 nach Baseline-Ferritinwert <p>Die Prüfung auf Wirksamkeit umfasste elektronische Fragebögen mit Patientenangaben (Electronic patient-reported outcome, ePRO) während der gesamten Studiendauer, einschließlich täglicher MFSAF-Bewertungen zu Baseline und während des randomisierten Behandlungszeitraums, Aufzeichnung von Daten zu Erythrozytentransfusionen und vollständigem Blutbild sowie Milzvolumenmessungen. Die Sicherheitsauswertungen umfassten die Aufzeichnung UE, einschließlich SUE, Begleitmedikationen, Labortests (Chemie, Blutbild mit Differentialdiagnose, Urinanalyse), Urin-Schwangerschaftstests, 12-Kanal-Elektrokardiogramme (EKGs), körperliche Untersuchungen und Vitalparameter. Andere Untersuchungen (z. B. der Leistungsstatus der ECOG), die Größe der Milz und in ausgewählten Ländern die Augenuntersuchung) wurden ebenfalls als sicherheitsrelevant angesehen.</p> <p>Nach dem Absetzen des Studienmedikaments wurden die Patienten gebeten, eine Visite zum Behandlungsabbruch zu absolvieren. Diejenigen, die die Behandlung vor der 24. Woche abbrachen, wurden gebeten, alle Untersuchungen der Studie, einschließlich der PROs, bis zur 24. Woche weiterzuführen.</p> <p>30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation wurde ein Visite zum Sicherheits-Follow-up angesetzt, und es waren langfristige Nachuntersuchungen zum Überleben und zur leukämischen Transformation für bis zu 7 Jahre nach der ersten Dosis geplant (was durch telefonischen Kontaktaufnahme geschah).</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Es wurden folgende zusätzliche explorative Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusammenfassung und graphische Darstellung der medianen individuellen MFSAF-Symptomwerte zu Studienbeginn und zu Woche 24 • Analyse des OS bis Woche 24 und Analyse der kumulativen Inzidenz von Nicht-COVID-19- und COVID-19-Todesfällen bis Woche 24 unter Verwendung des konkurrierenden Risikoansatzes

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtzusammenfassung der UE und Darstellung der mittleren Thrombozytenwerte im Zeitverlauf bei Patienten mit Thrombozytenwerten $<50 \times 10^9 / l$ zu Studienbeginn.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Eine Stichprobengröße von 180 Patienten wurde auf der Grundlage von Überlegungen zur statischen Power festgelegt, um einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied beim Anteil der Patienten mit TSS-Ansprechen (primärer Endpunkt) sowie beim Anteil der Patienten mit TI-Status und bei der SRR (sekundäre Endpunkte) nachzuweisen. Bei einer Stichprobengröße von 180 Patienten, die im Verhältnis 2:1 auf MMB oder DAN randomisiert werden, hat die Studie bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 eine Power von 98,8%, um einen tatsächlich vorliegenden Unterschied von 21% im TSS aufzudecken (23% mit MMB gegenüber 2% mit DAN), oder eine Power von 90%, um einen tatsächlich vorliegenden Unterschied von 15% im TSS (17% mit MMB gegenüber 2% mit DAN) aufzudecken, basierend auf der Methode von Fleiss et al. (1980). Die Studie hat auch eine 90-prozentige Power, um einen tatsächlich vorliegenden Unterschied von 24% beim Anteil der Patienten mit TI-Status (45% gegenüber 21%) und einen tatsächlich vorliegenden Unterschied von 14% bei der SRR (15% gegenüber 1%) festzustellen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Die Analyse der primären und der sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurde geplant, nachdem der letzte Patient den 24-wöchigen randomisierten Behandlungszeitraum abgeschlossen oder die Studie abgebrochen hatte. Weitere finale Studienergebnisse wurden berichtet, nachdem der letzte Patient die abschließende Nachbeobachtung abgeschlossen hat (Ende der Studie).</p> <p>Die Behandlung mit dem Studienmedikament wurde abgebrochen, wenn die folgenden Kriterien erfüllt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leukämische Transformation • Schwangerschaft • Krankheitsprogression, bestätigte Progression der Milzerkrankung oder Toxizität, die die Fähigkeit des Patienten zur Fortführung der Behandlung oder der studienspezifischen Verfahren, nach Beurteilung durch den Prüfarzt, beeinträchtigte, aber für eine sichere Fortsetzung der Behandlung erforderlich war
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Die Patienten werden im Verhältnis 2:1 in den MMB-Arm oder den DAN-Arm über interactive response technology (IRT)/interactive web response system (IXRS) randomisiert. Es wird eine nicht-deterministische, verzerrte Münzminimierungsmethode verwendet, um die Unausgewogenheit zwischen den Behandlungsarmen für die potenziellen prognostischen Ausgangsfaktoren zu verringern:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MFSAF-TSS-Baseline-Wert (≥ 22 versus < 22), • palpable Milzlänge unterhalb des linken Rippenbogens (left costal margin; LCM) (≥ 12 cm versus < 12 cm), • transfundierte Erythrozyten- oder Vollbluteinheiten in den 8 Wochen vor der Randomisierung (0, 1-4 und 5+) und • Studienzentrum

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Bei der Randomisierung eines Patienten in den MMB-Arm und den DAN-Arm wird eine Zuteilungswahrscheinlichkeit von 0,9 bzw. 0,8 verwendet, wenn der MMB-Arm bzw. der DAN-Arm gemäß dem Ungleichgewichtsscore der bevorzugte Behandlungsarm ist. Das unverzerrte Randomisierungsverhältnis unter diesen Zuteilungswahrscheinlichkeiten beträgt 2:1. Die gewichtete Summe des marginalen Ungleichgewichts über die 4 Faktoren wird als zu minimierender Ungleichgewichtsscore verwendet.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es wurden folgende Stratifizierungsfaktoren verwendet <ul style="list-style-type: none"> • MFSAF-TSS-Baseline-Wert (≥ 22 versus < 22), • palpable Milzlänge unterhalb des linken Rippenbogens (≥ 12 cm versus < 12 cm), • transfundierte Erythrozyten- oder Vollbluteinheiten in den 8 Wochen vor der Randomisierung (0, 1-4 und 5+) zu Baseline
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Geeignete Patienten wurden im Verhältnis 2:1 über IRT/IXRS randomisiert. Es handelte sich um eine doppelblinde Studie mit einer optionalen ET-Phase. Sofern dies nicht aus Sicherheitsgründen erforderlich war, verblieben die Behandlungszuweisungen verblindet. Anfragen zur Entblindung wurden an den medizinischen Monitor gerichtet. Wenn eine sofortige Aufhebung der Verblindung erforderlich war, konnte der Prüfer die Behandlungszuweisung vom IRT erhalten, und die Aktivität wurde vom System aufgezeichnet und der Sponsor automatisch benachrichtigt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde mit einer nicht-deterministischen, verzerrten Münzmethod durchgeführt, um das Ungleichgewicht zwischen den Behandlungsarmen für die potenziellen prognostischen Faktoren MFSAF TSS (< 22 , ≥ 22), palpable Milzlänge unterhalb des linken Rippenbogens (< 12 , ≥ 12 cm), in den 8 Wochen vor der Randomisierung transfundierte Erythrozyten- oder Vollbluteinheiten (0, 1 4, ≥ 5 Einheiten) und Studienort zu minimieren. Innerhalb von 4 Tagen nach dem Tag BL7 wurden die Patienten nach dem Zufallsprinzip 2:1 auf die Behandlungsarme MMB oder DAN aufgeteilt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Die Patienten waren verblindet b) Behandler waren verblindet c) Endpunkterheber waren verblindet d) Sponsor war verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der	Passende MMB-Placebo-Tabletten (MMB-Placebo) waren optisch mit den MMB-Tabletten identisch, enthielten jedoch nicht den Wirkstoff.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Ähnlichkeit von Interventionen	Der Vergleichswirkstoff DAN wurde in Form von handelsüblichen 100 mg- und 200 mg Kapseln bezogen. Die Kapseln wurden mit undurchsichtigen Kapseln überkapselt und mit mikrokristalliner Cellulose befüllt. Die dazu passenden Placebokapseln (DAN-Placebo) waren optisch identisch mit den überkapselten DAN-Kapseln, enthielten jedoch nur mikrokristalline Cellulose.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Wirksamkeitsendpunkte</p> <p>Die Intention to treat (ITT)-Population wurde als primäre Analysepopulation für alle Wirksamkeitsendpunkte verwendet. Wenn die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts statistisch signifikant ($p \leq 0,05$) zugunsten von MMB ausfiel, sollten 5 wichtige sekundäre Wirksamkeitsendpunkte in hierarchischer Reihenfolge ausgewertet werden, um die studienweite Typ-I-Fehlerrate zu überprüfen. Die Analysen aller anderen sekundären und weiteren Endpunkte waren somit deskriptiv mit nominalen p-Werten.</p> <p>Ausgewählte Sensitivitätsanalysen und unterstützende Analysen des primären Wirksamkeitsendpunkts, zentraler sekundärer Endpunkte und anderer sekundärer Endpunkte sollten durchgeführt werden. Der primäre Endpunkt und alle relevanten sekundären Endpunkte wurden nach Behandlung in definierten Subgruppen zusammengefasst. Ausgewählte andere sekundäre Endpunkte wurden in Subgruppen auf Grundlage von TI bzw. TD analysiert, sofern möglich.</p> <p>Binäre Endpunkte wurden unter Verwendung von Anteilen nach Behandlungsgruppen analysiert und mit einem Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test verglichen, der nach dem Ausgangswert des MFSAF TSS (<22 vs. ≥ 22), dem Ausgangswert der palpablen Milzlänge unterhalb des linken Rippenbogens (<12 vs. ≥ 2 cm) und dem Ausgangswert der in den 8 Wochen vor der Randomisierung transfundierten Erythrozyten- oder Vollbluteinheiten (0, 1-4, ≥ 5 Einheiten), wie im IRT erfasst, stratifiziert wurde. Für binäre Endpunkte in der Alpha-Kontroll-Hierarchie wird das exakte 95%ige binomiale Konfidenzintervall (KI) für die Schätzung des Anteils pro Behandlungsarm erstellt. Die Differenz zwischen den beiden Anteilen wird durch die gemeinsame Risikodifferenz nach Mantel-Haenszel mit dem stratifizierten Newcombe-KI geschätzt, sofern nicht anders angegeben (Xin, 2010). Für Subgruppen und für Endpunkte, die nicht in der Hierarchie enthalten sind, wird ein nicht-stratifiziertes exaktes KI für die Differenz der Behandlungsanteile erstellt. Abweichungen zwischen den bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungswerten und den tatsächlichen Werten werden zusammengefasst, und eine Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der tatsächlichen Werte kann durchgeführt werden, wenn bei mehr als 10% der randomisierten Patienten Abweichungen auftreten.</p> <p>Die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses ("Überlebenszeiten") wird für jeden Behandlungsarm anhand der Kaplan-Meier-Methode beschrieben. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch kein Ereignis von Interesse hatten, werden zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung zensuriert. Die zusammenfassenden Statistiken werden für jeden Behandlungsarm in Form der Anzahl der Ereignisse, des Medians und des 95% KI sowie der Überlebenswahrscheinlichkeiten zu bestimmten Zeitpunkten (z. B. 1 Jahr, 2 Jahre usw.) angegeben. Für den Vergleich der Überlebenskurven der beiden Behandlungsarme wird ein Log-Rank-Test verwendet, der nach dem MFSAF TSS zu</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienbeginn, der Milzlänge zu Studienbeginn und den transfundierten Erythrozyten- oder Vollbluteinheiten zu Studienbeginn, wie im IRT erfasst, stratifiziert wird. Ein stratifiziertes Cox-Regressionsmodell wird zur Schätzung der p und ihres 95% KI verwendet. Die Nachbeobachtungszeit für die Endpunkte OS und LFS wird nach der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode (Schemper, 1996) zusammengefasst.</p> <p>Kontinuierliche Ergebnisse für ausgewählte Endpunkte, die zu mehreren Zeitpunkten nach dem Studienbeginn erhoben wurden, wurden mithilfe eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) analysiert, dass Faktoren für den Behandlungsarm und den Baseline-MFSAF TSS, die Baseline-Milzlänge und die Baseline-Erythrozyten- oder Baseline-Vollbluttransfusionen, wie im IRT erfasst, einschloss.</p> <p>Die Stratifikationsfaktoren werden in der Analyse so verwendet, wie sie im IRT bei der Zuteilung erfasst wurden, sofern nicht anders angegeben.</p> <p>Primäre Wirksamkeitsendpunkt-Analysen</p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die MFSAF TSS-Ansprechrates zu Woche 24, definiert als Anteil der Patienten mit einer $\geq 50\%$igen Verringerung des mittleren MFSAF-TSS in den 28 Tagen unmittelbar vor Ende von Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert.</p> <p>Der MFSAF-Baseline-Wert wurde als Mittelwert der TSS-Werte berechnet, die am ersten Tag der Baseline-Periode durch die Eingabe in das ePRO-Gerät und an den 6 Tagen unmittelbar nach diesem Datum ermittelt wurden. Wenn mehr als 3 tägliche TSS-Ergebnisse aus dem 7-tägigen Baseline-Beurteilungszeitraum fehlten, wurde der Wert als fehlend betrachtet.</p> <p>Der TSS-Wert zu Woche 24 wurde als der Durchschnitt der täglichen TSS-Werte des letzten in Frage kommenden 28-Tage-Zeitraums vor Woche 24 definiert, der ≥ 20 verfügbare tägliche TSS-Werte enthielt. Der letzte Tag des 28-Tage-Zeitraums musste folgende Kriterien erfüllen: er lag vor oder am letzten Teilnahmedatum des randomisierten Behandlungszeitraums, hatte einen nicht-fehlenden täglichen TSS-Wert und lag einschließlich zwischen den Tagen 161 und 168. Wenn kein solcher aufeinanderfolgender 28-Tage-Zeitraum mit ≥ 20 verfügbaren täglichen TSS-Werten verfügbar war oder der letzte randomisierte Behandlungsteilnahmetag vor Tag 161 lag, wurde der TSS der Woche 24 als fehlend betrachtet. Ein Patient mit einem fehlenden TSS der Woche 24 wurde als Non-Responder betrachtet. Nach einer medizinischen Überprüfung wurden die TSS-Werte von Patienten, die eine nicht-gestattete Anti-MF-Therapie oder Steroide zur Behandlung von MF erhielten oder die die zulässige Verwendung von Steroiden für Nicht-MF-Bedingungen überschritten, am ersten Tag der Medikation und an allen darauffolgenden Tagen als fehlend betrachtet. Wenn an einem bestimmten Tag mehr als ein TSS-Wert gemeldet wurde, wurde der letzte gemeldete TSS-Wert an diesem Tag für die Analyse verwendet. Die primäre Analyse des Vergleichs des MFSAF TSS-Ansprechens zwischen den Behandlungsarmen wurde mit einem stratifizierten CMH-Test durchgeführt. Die primäre Schlussfolgerung basierte auf dem asymptotischen p-Wert auf der Grundlage der Wald-Statistik aus diesem CMH-Test.</p> <p>Der TI-Status zu Woche 24 ist der zweite primäre Endpunkt. Der Endpunkt ist der Anteil der Patienten mit TI-Status in den letzten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>12 Wochen der 24-wöchigen RCT-Phase. Der TI-Status zu Woche 24 ist definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine Erythrozyten- oder Vollbluttransfusionen (außer bei klinisch manifesten Blutungen) für ≥ 12 Wochen (unmittelbar vor der Visite in Woche 24) und • kein zentrales oder lokales Hb-Level < 8 g/dl im selben Intervall (außer bei klinisch manifesten Blutungen) und • mindestens 2 Hb-Beurteilungen im Zeitraum von 12 Wochen (84 Tagen) und • die Zeit zwischen der frühesten und der letzten Hb-Messung im Zeitraum von 12 Wochen beträgt mindestens 42 Tage und • die Visite in Woche 24 erfolgt nicht später als Tag 176 und • die Visite in Woche 24 erfolgt frühestens an Tag 161. <p>Der TI-Status von Woche 24 wird sowohl für den ITT-Analysesatz als auch auf den PP-Analysesatz analysiert.</p> <p>In Übereinstimmung mit dem Verbot, eine aktiven Anti-MF-Therapie außerhalb der Studie zu erhalten, wird der TI-Status der Patienten, die andere aktive MF-Therapie während der RT-Periode erhalten zu Woche 24 als "Nicht TI" betrachtet. Probanden ohne TI-Status zu Woche 24 (einschließlich fehlender TI-Status) werden als "Nicht TI" betrachtet.</p> <p>Der Test auf Überlegenheit des TI-Status zu Woche 24 wird mit dem ITT-Analysesatz unter Verwendung eines CMH-Test durchgeführt, stratifiziert nach: MFSAF TSS Baselinewert (≥ 22 vs. < 22), tastbare Milzlänge unterhalb des linken Rippenbogens zu Baseline (≥ 12 cm versus < 12 cm) und die transfundierten Erythrozyten- oder Vollbluteinheiten in dem 8-wöchigen Zeitraum vor der Randomisierung (0, 1-4 und 5+), wie für die Randomisierung erfasst. Die primäre Inferenz basiert auf dem asymptotischen p-Wert, der auf der Wald-Statistik des CMH-Test basiert.</p> <p>Wenn der Test auf Überlegenheit nicht signifikant ist, wird eine Testung auf Nicht-Unterlegenheit von MMB gegenüber DAN durchgeführt. Die Nicht-Unterlegenheit von MMB basiert auf einem Syntheseansatz, bei dem der Behandlungseffekt der aktiven Kontrolle (DAN) nicht präspezifiziert ist, aber der Prozentsatz des aktiven Kontrolleffekts, der erhalten bleiben soll, spezifiziert ist. 80 % der Ansprechrate im DAN-Arm sollte im MMB-Arm erhalten bleiben, um die Nicht-Unterlegenheit zu zeigen.</p> <p>Ein Stratum-adjustiertes 2-seitiges 95%-KI auf der Grundlage von Koch et al (1989) wird für den Unterschied berechnet: Nichtunterlegenheitsdifferenz = $p(\text{MMB}) - 0,80 \times p(\text{DAN})$ wobei $p(\text{MMB})$ der Anteil an Patienten mit TI-Status im MMB-Arm und $p(\text{DAN})$ der Anteil an Patienten mit TI-Status im DAN-Arm bedeutet. Wenn die Untergrenze des KI größer als 0 ist, wird MMB als nicht-unterlegen gegenüber DAN betrachtet.</p> <p>Die obige Methode verwendet bei ihrer Berechnung den Stichprobenumfang in jeder Behandlung abzüglich 1 im Nenner für jede Stratum-Zelle.</p> <p>Gibt es in einem Behandlungsarm eine Stratum-Zelle mit weniger als zwei Patienten, so werden die Strata für die Anzahl der Baseline-Transfusionen von drei Strata auf zwei Strata reduziert, indem die 0 Einheiten mit dem 1- bis 4-Einheiten-Stratum kombiniert wird oder die 1-zu-4-Einheiten und 5+-Einheiten-Strata, je nachdem, welche</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kombination eine gleichmäßigere Verteilung der Probanden über die Strata hinweg bildet.</p> <p>Wenn diese Anpassung der Strata immer noch nicht mindestens 2 Probanden in jedem Stratum hervorbringt, dann werden alle Strata zu einem Stratum zusammengefasst und die Methode wird mit einem einzigen Stratum angewendet.</p> <p>Die 80 %-Schwelle des Ansprechens im DAN-Arm entspricht einer konservativen Marge von etwa 4 Prozentpunkten unter der erwarteten DAN-Ansprechrage von 21 %. Die erwartete Ansprechrate für DAN basiert auf der verfügbaren klinischen Literatur für die DAN-Behandlung bei MF unter Berücksichtigung der Patientenpopulation, die in diese Studie aufgenommen werden soll.</p> <p>Darüber hinaus wird der Anteil an Patienten mit TI-Konversionsstatus zu Woche 24 (definiert als Patienten, die zu Baseline TD waren, mit Wechsel des Status zu TI zu Woche 24) berechnet und zwischen den Behandlungsarmen mit der gleichen Methodik wie oben beschrieben (CMH-Test) mit der Subgruppe der Patienten mit TD-Status zu Baseline verglichen.</p> <p>Der Anteil an Patienten mit TI-Status zu Woche 24 wird ebenfalls nach Behandlungsarm für alle definierten Subgruppen dargestellt. Shift-Tabellen, die Baseline und den TI-Status zu Woche 24 anzeigen, werden generiert.</p> <p>Eine ergänzende Analyse des TI-Status wird durchgeführt, wobei Patienten, die vor der Bewertung des TI-Status in Woche 24 von einer Therapie mit DAN zu MMB gewechselt sind, zu Woche 24 als Non-Responder ("Not TI") betrachtet werden.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für primäre und ausgewählte sekundäre Wirksamkeitsendpunkte sind Subgruppenanalysen für die folgenden Faktoren geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subgruppen von Patienten, nach dem zu Studienbeginn definierten Transfusionsstatus (TI/Transfusion requiring (TR)/TD) • Subgruppen von Patienten, nach dem zu Studienbeginn definierten Transfusionsstatus (TI/Nicht-TI) • Geschlechtsspezifische Subgruppen (männlich, weiblich) • Altersabhängige Subgruppen (<65 Jahre, ≥65 Jahre) • Subgruppen für die ethnische Zugehörigkeit (unter Verwendung der Auswahlmöglichkeiten aus dem Case report form (CRF)) • Subgruppen für die Thrombozytenzahl zu Baseline (<50, ≥50 aber ≤150, >150 aber ≤300, >300×10⁹ /l) • Subgruppen für die Thrombozytenzahl zu Baseline (≤150, >150×10⁹ /l) • Subgruppen für die Thrombozytenzahl zu Baseline (≤200, >200×10⁹ /l) • Subgruppen auf der Grundlage des MFSAF-TSS-Baseline-Wertes (<22, ≥22) • Subgruppen basierend auf dem Median des Milzvolumens zu Baseline • Subgruppen auf der Grundlage der in den 8 Wochen vor der Randomisierung transfundierten Erythrozyten- oder Vollbluteinheiten (0, 1-4 und 5+) • Subgruppen auf der Grundlage des Hb-Wertes zu Baseline (<8 g/dl, ≥8 g/d) • Subgruppen auf der Grundlage der glomerulären Filtrationsrate (30-60/60+)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Subgruppen auf der Grundlage der Prognosekategorie des Scoring DIPSS (Niedrigrisiko/Intermediärrisiko 1/Intermediärrisiko 2/Hochrisiko)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subgruppen auf der Grundlage der MF-Diagnose (PMF/Post-PV-MF/Post-ET-MF) • Subgruppen auf der Grundlage des JAK2V617F-Mutationsstatus (positiv/negativ/unbekannt) • Subgruppen auf der Grundlage der unmittelbar vor der Aufnahme in die Studie eingenommenen Tagesgesamtdosis an JAKi (drei Gruppen: 0/<20 mg zweimal täglich (Bis in die, BID) RUX oder ≤200 mg Fedratinib (FED)/≥20 mg BID RUX oder >200 mg FED) • Subgruppen nach geografischer Region (Asien/Australasien/Europa/Nordamerika) • Subgruppen auf der Grundlage der Dauer der Behandlung mit JAKi vor der Randomisierung (<12 Wochen/≥12 Wochen) • Subgruppen der Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings eine laufende Behandlung mit JAKi erhalten <p>Patienten, bei denen die für die Subgruppe entscheidenden Variablen fehlen, werden nicht in eine Subgruppe aufgenommen. Subgruppen mit zu wenigen Patienten können bei Bedarf kombiniert werden.</p> <p>Zur grafischen Darstellung der Veränderungen des Behandlungseffekts in den Subgruppen wird ein Forest-Plot (TSS-Ansprechen, TI-Status, SRR) oder der Least-Square Mean Differences (LS MD) der Behandlungsgruppen (TSS-Veränderung gegenüber dem Ausgangswert) erstellt.</p> <p>Darüber hinaus werden die Analysen der Dauer des Ansprechens/der Verbesserung auf diejenigen Patienten beschränkt, die eine definierte Schwelle erreicht haben.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Insgesamt 195 Patienten wurden in die Studie aufgenommen und 132 Patienten schlossen die Studie ab.</p> <p>a) Randomisiert: 195 (MMB-Arm 130 Patienten, DAN-Arm 65 Patienten)</p> <p>b) Intervention erhalten: 195 (MMB-Arm 130 Patienten, DAN-Arm 65 Patienten)</p> <p>c) Berücksichtigt für primäres Zielkriterium: 195 (MMB-Arm 130 Patienten, DAN-Arm 65 Patienten)</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen	Es brachen 36 Patienten im MMB-Arm und 27 Patient im DAN-Arm die Studie ab.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																				
	Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Gründe für die vorzeitige Therapieabbruch</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>MMB (N=130)</th> <th>DAN (N=65)</th> <th>Insgesamt (N=195)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Unerwünschte Ereignisse</td> <td>16 (12,3%)</td> <td>11 (16,9%)</td> <td>27 (13,8%)</td> </tr> <tr> <td>Entscheidung des Patienten</td> <td>6 (4,6%)</td> <td>5 (7,7%)</td> <td>11 (5,6%)</td> </tr> <tr> <td>Unzureichende Wirksamkeit</td> <td>6 (4,6%)</td> <td>3 (4,6%)</td> <td>9 (4,6%)</td> </tr> <tr> <td>Tod</td> <td>4 (3,1%)</td> <td>3 (4,6%)</td> <td>7 (3,6%)</td> </tr> <tr> <td>Leukämische Transformation</td> <td>2 (1,5%)</td> <td>2 (3,1%)</td> <td>4 (2,1%)</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsprogression</td> <td>1 (0,8%)</td> <td>2 (3,1%)</td> <td>3 (1,5%)</td> </tr> <tr> <td>Lost to follow-up</td> <td>1 (0,8%)</td> <td>0</td> <td>1 (0,5%)</td> </tr> <tr> <td>Ermessen des Prüfarztes</td> <td>0</td> <td>1 (1,5%)</td> <td>1 (0,5%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Der häufigste Grund für Patienten, die randomisierte Behandlung vorzeitig abbrechen, waren in beiden Behandlungsgruppen UE (16 Patienten, 12,3% MMB; 11 Patienten, 16,9% DAN), gefolgt von der Entscheidung des Patienten (6 Patienten, 4,6% MMB; 5 Patienten, 7,7% DAN).</p> <p>Im MMB-Arm beendeten 94 Probanden (72,3 %) und im DAN-Arm 38 Probanden (58,5 %) die randomisierte Behandlung.</p> <p>Die meisten Patienten begannen die Open-Label-Behandlung mit MMB, 93 Patienten (71,5 %) in der MMB-Gruppe (im Folgenden MMB→MMB genannt) und 41 Patienten (63,1 %) in der DAN-Gruppe (im Folgenden DAN→MMB genannt).</p> <p>Kein Patient, der eine randomisierte Behandlung mit DAN abgeschlossen hatte, entschied sich für die Fortsetzung der Open-Label Behandlung mit DAN. Etwa die Hälfte der randomisierten Patienten (51,5 % MMB→MMB und 49,2 % DAN→MMB) erreichte eine mindestens 24-wöchige Open-Label-Behandlung mit MMB und 45,1 % (46,9 % MMB→MMB, 41,5 % DAN→MMB) planten, die erweiterte MMB-Behandlung in der Studie XAP fortzusetzen. Darüber hinaus planten 12 Patienten (6,2 %; 9 Patienten MMB, 3 Patienten DAN), die das Studienmedikament zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie abbrechen, sich nur für die Nachbeobachtung des Langzeitüberlebens in die XAP-Studie einzuschreiben.</p> <p>Kein Patient brach die randomisierte oder offene Behandlung aufgrund einer Schwangerschaft vorzeitig ab.</p>		MMB (N=130)	DAN (N=65)	Insgesamt (N=195)	Unerwünschte Ereignisse	16 (12,3%)	11 (16,9%)	27 (13,8%)	Entscheidung des Patienten	6 (4,6%)	5 (7,7%)	11 (5,6%)	Unzureichende Wirksamkeit	6 (4,6%)	3 (4,6%)	9 (4,6%)	Tod	4 (3,1%)	3 (4,6%)	7 (3,6%)	Leukämische Transformation	2 (1,5%)	2 (3,1%)	4 (2,1%)	Krankheitsprogression	1 (0,8%)	2 (3,1%)	3 (1,5%)	Lost to follow-up	1 (0,8%)	0	1 (0,5%)	Ermessen des Prüfarztes	0	1 (1,5%)	1 (0,5%)
	MMB (N=130)	DAN (N=65)	Insgesamt (N=195)																																			
Unerwünschte Ereignisse	16 (12,3%)	11 (16,9%)	27 (13,8%)																																			
Entscheidung des Patienten	6 (4,6%)	5 (7,7%)	11 (5,6%)																																			
Unzureichende Wirksamkeit	6 (4,6%)	3 (4,6%)	9 (4,6%)																																			
Tod	4 (3,1%)	3 (4,6%)	7 (3,6%)																																			
Leukämische Transformation	2 (1,5%)	2 (3,1%)	4 (2,1%)																																			
Krankheitsprogression	1 (0,8%)	2 (3,1%)	3 (1,5%)																																			
Lost to follow-up	1 (0,8%)	0	1 (0,5%)																																			
Ermessen des Prüfarztes	0	1 (1,5%)	1 (0,5%)																																			
14	Aufnahme / Rekrutierung																																					
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Doppelblinde randomisierte Behandlung: 24 Wochen</p> <p>Open-Label-Behandlung: bis zu 180 Wochen</p> <p>Maximale Dauer der Behandlung: etwa 4 Jahre</p> <p>Aufnahme des ersten Patienten: 07.02.2020</p> <p>Studienabschluss: 29.12.2022</p>																																				

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie MOMENTUM wurde vom Sponsor beendet, nachdem alle Patienten mindesten 24 Wochen der ET-Phase oder das Sicherheit-Follow-up beendet hatten. Die Patienten erhielten die Möglichkeit zu der Extended Access Studie SRA-MMB-4365 teilzunehmen und weiterhin mit Momelotinib behandelt zu werden sowie am Überlebens-Follow-up teilzunehmen. Abschluss der Studie: 29.12.2022

a: nach CONSORT 2010.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

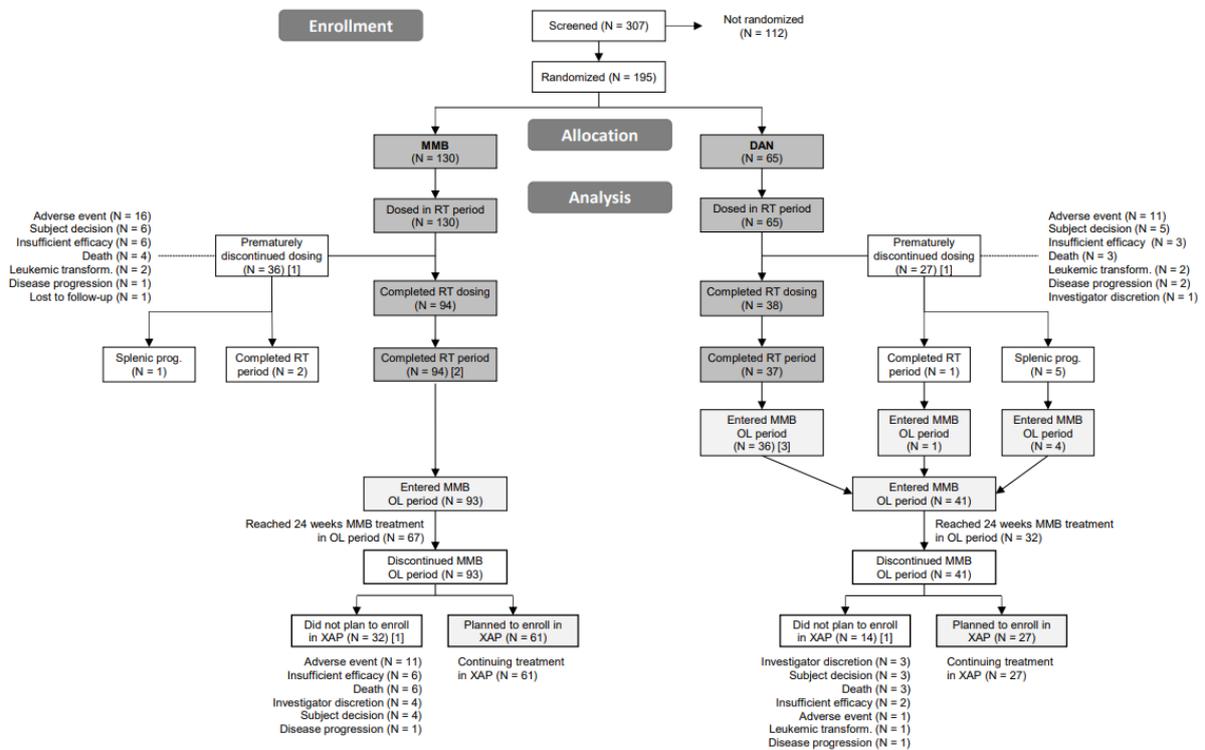


Abbildung 4-26: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie MOMENTUM

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-171 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die doppelblinden Studie SIMPLIFY-1 und MOMENTUM

Studie: SIMPLIFY-1 und MOMENTUM (doppelblinde Studien)**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<u>SIMPLIFY-1:</u> 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)	A
<u>clinicaltrials.gov:</u> NCT01969838 [103]	B
<u>EU-CTR:</u> 2013-002707-33 [104]	C
<u>ICTRP:</u> Nct01969838 [105]	D

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<u>MOMENTUM:</u> A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study to Evaluate the Activity of Momelotinib (MMB) Versus Danazol (DAN) in Symptomatic, Anemic Subjects With Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Polycythemia Vera (PV) Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia (ET) Myelofibrosis Who Were Previously Treated With JAK Inhibitor Therapy	A
<u>clinicaltrials.gov:</u> NCT04173494 [109]	B
<u>EU-CTR:</u> 2019-000583-18 [110]	C
<u>ICTRP:</u> Nct04173494 [111]	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei den Studien SIMPLIFY-1 und MOMENTUM handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte, multizentrische, Phase-III-Studien.

Quelle: A

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Behandler, Endpunkterheber sowie der Sponsor blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet.Quelle: A

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Behandler, Endpunkterheber sowie der Sponsor blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet.

Quelle: A

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei den Studien SIMPLIFY-1 und MOMENTUM handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte, multizentrische, Phase-III-Studien. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels eines IXRS/IRT erzeugt, die Gruppenteilung erfolgte verdeckt. Patienten, Behandler, Endpunkterheber sowie der Sponsor blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert.

Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studien als niedrig eingestuft.

Ob das Verzerrungspotenzial relevant ist, wird im Folgenden pro Endpunkt diskutiert, sofern ein „unklares“ oder „hohes“ Verzerrungspotenzial vorliegt.

Quelle: A

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet.

Quelle: A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei den Studien SIMPLIFY-1 und MOMENTUM handelt es sich um doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Für die Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

Endpunkt: Leukämische Transformation (Nur SIMPLIFY-1-Studie)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet.

Quelle: A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie SIMPLIFY-1 handelt es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele, multizentrische klinische Studien. Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Für die Analyse des Endpunktes Leukämische Transformation ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen

Endpunkt: Milzansprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet.

Quelle: A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei den Studien SIMPLIFY-1 und MOMENTUM handelt es sich um doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Für die Analyse des Endpunktes Milzansprechen ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

Endpunkt: Symptomansprechen

- Symptomansprechen
- Fatigue

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet.

Quelle: A

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei den Studien SIMPLIFY-1 und MOMENTUM handelt es sich um doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüffärzte, Studienpersonal und der Sponsor blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Für die Analyse des Endpunktes Symptomansprechen und Fatigue ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

Endpunkt: Transfusionsbezogene Endpunkte

- Transfusionsunabhängigkeit
- Transfusionsabhängigkeit
- Sonstige transfusionsbezogene Analysen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüffärzte, Studienpersonal und der Sponsor blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet.

Quelle: A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei den Studien SIMPLIFY-1 und MOMENTUM handelt es sich um doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Für die Analyse der transfusionsbezogenen Endpunkte ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

Endpunkt: Patientenberichtete Endpunkte (PROs)

Morbidität

- PGIC
- EQ 5D-VAS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Short Form-36 Version 2 (nur SIMPLIFY-1-Studie)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet.

Quelle: A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei den Studien SIMPLIFY-1 und MOMENTUM handelt es sich um doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Für die Analyse der Patientenberichteten Endpunkte der Dimensionen Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

Endpunkt: Sicherheit

- Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad)
 - UE nach SOC und PT (jeglicher Schweregrad), die bei $\geq 10\%$ der Patienten oder die bei ≥ 10 Patienten und $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten
- Gesamtrate UE nach Schweregrad (\leq Grad 2, \geq Grad 3)
 - UE \leq Grad 2 nach SOC und PT, die bei $\geq 10\%$ der Patienten oder die bei ≥ 10 Patienten und $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten
 - UE \geq Grad 3 nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Patienten oder die bei ≥ 10 Patienten und $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten
- Gesamtrate SUE
 - SUE nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Patienten oder die bei ≥ 10 Patienten und $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten
- Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UE
 - Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT (deskriptiv)
- Gesamtrate UESI und einzelne UESI (jeglicher Schweregrad) (**nur SIMPLIFY-1-Studie**)
 - Gesamtrate UESI und einzelne UESI \leq Grad 2
 - Gesamtrate UESI und einzelne UESI \geq Grad 3
- Gesamtrate und einzelne schwerwiegende UESI (**nur SIMPLIFY-1-Studie**)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet.

Quelle: A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei den Studien SIMPLIFY-1 und MOMENTUM handelt es sich um doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studien. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Für die Analyse des Endpunktes Sicherheit ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

Tabelle 4-172 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die offene Studie SIMPLIFY-2

Studie: SIMPLIFY-2 (offene Studie)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<u>SIMPLIFY-2</u> : A Phase 3, Randomized Study to Evaluate the Efficacy of Momelotinib Versus Best Available Therapy in Anemic or Thrombocytopenic Subjects with Primary Myelofibrosis, Post-polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis who were Treated with Ruxolitinib	A
<u>clinicaltrials.gov</u> : NCT02101268 [106]	B
<u>EU-CTR</u> : 2013-005007-13 [107]	C
<u>ICTRP</u> : Euctr2013-005007-13-It [108]	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie SIMPLIFY-2 ist eine randomisierte, offene, aktivkontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie.
Quelle: A

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie SIMPLIFY-2 ist eine randomisierte, offene, aktivkontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Studienpersonal und Sponsor waren über den gesamten Studienzeitraum nicht verblindet.

Quelle: A

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie SIMPLIFY-2 ist eine randomisierte, offene, aktivkontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Studienpersonal und Sponsor waren über den gesamten Studienzeitraum nicht verblindet.

Quelle: A

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

 ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie SIMPLIFY-2 ist eine randomisierte, offene, aktivkontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels eines Interactive web response system (IXRS) erzeugt, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Prüfarzte und Studienpersonal waren über den gesamten Zeitraum nicht verblindet – somit stuft GSK das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch ein. Allerdings ist anzumerken, dass für jeden Endpunkt eine weitere Differenzierung hinsichtlich des Verzerrungspotenzials vorzunehmen ist.

Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert.

Ob das Verzerrungspotenzial relevant ist, wird im Folgenden pro Endpunkt diskutiert, sofern ein „unklares“ oder „hohes“ Verzerrungspotenzial vorliegt.

Quelle: A

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Studienpersonal und Sponsor waren über den gesamten Studienzeitraum nicht verblindet.

Quelle: A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Erfassen von Todesfällen ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren; trotz des offenen Studiendesigns ist für den Endpunkt Gesamtüberleben daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

Quelle: A

Endpunkt: Leukämische Transformation

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Studienpersonal und Sponsor waren über den gesamten Studienzeitraum nicht verblindet.
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Bei der Studie SIMPLIFY 2 handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktivkontrollierte, multizentrische klinische Studie. Prüferärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Die leukämische Transformation wird auf der Basis von laborparametrischen Untersuchungen definiert und ist somit unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren; für den Endpunkt Leukämische Transformation ist trotz des offenen Studiendesigns daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

Quelle: A

Endpunkt: Milzansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Studienpersonal und Sponsor waren über den gesamten Studienzeitraum nicht verblindet. Die Ergebnisse zum Milzansprechen wurden durch ein zentrales Bildgebungslabor verblindet begutachtet.

Quelle: A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie SIMPLIFY-2 ist eine randomisierte, offene, aktivkontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels eines IXRS erzeugt, die Gruppenteilung erfolgte verdeckt. Prüfer und Studienpersonal waren über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Die Ergebnisse zum Milzansprechen wurden durch ein zentrales Bildgebungslabor verblindet begutachtet; für den Endpunkt Milzansprechen ist trotz des offenen Studiendesigns daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

Quelle: A

Endpunkt: Symptomansprechen

- Symptomansprechen
- Fatigue

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Studienpersonal und Sponsor waren über den gesamten Studienzeitraum nicht verblindet.

Quelle: A

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie SIMPLIFY-2 ist eine randomisierte, offene, aktivkontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels eines IXRS erzeugt, die Gruppenteilung erfolgte verdeckt. Prüffärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Für die Analyse des Endpunktes Symptomansprechen und Fatigue ergibt sich daher ein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Transfusionsbezogene Endpunkte

- Transfusionsunabhängigkeit
- Transfusionsabhängigkeit
- Sonstige transfusionsbezogene Analysen

1. Verblindung der Endpunkterheber ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Studienpersonal und Sponsor waren über den gesamten Studienzeitraum nicht verblindet.
Quelle: A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Studie SIMPLIFY-2 ist eine randomisierte, offene, aktivkontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels eines IXRS erzeugt, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Prüfer und Studienpersonal waren über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert.

Die transfusionsbezogenen Endpunkte werden auf der Basis von laborparametrischen Untersuchungen definiert und sind somit unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren; für die transfusionsbezogenen Endpunkte ist trotz des offenen Studiendesigns daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

Quelle: A

Endpunkt: Patientenberichtete Endpunkte (PROs)

Morbidity

- PGIC
- EQ 5D-VAS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Short Form-36 Version 2

1. Verblindung der Endpunkterheber ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Studienpersonal und Sponsor waren über den gesamten Studienzeitraum nicht verblindet.
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie SIMPLIFY-2 ist eine randomisierte, offene, aktivkontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels eines IXRS erzeugt, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Prüffärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert.

Für die Analyse der patientenberichteten Endpunkte ergibt sich daher ein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Quelle: A

Endpunkt: Sicherheit

- Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad)
 - UE nach SOC und PT (jeglicher Schweregrad), die bei $\geq 10\%$ der Patienten oder die bei ≥ 10 Patienten und $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten
- Gesamtrate UE nach Schweregrad (\leq Grad 2, \geq Grad 3)
 - UE \leq Grad 2 nach SOC und PT, die bei $\geq 10\%$ der Patienten oder die bei ≥ 10 Patienten und $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten
 - UE \geq Grad 3 nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Patienten oder die bei ≥ 10 Patienten und $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten
- Gesamtrate SUE
 - SUE nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Patienten oder die bei ≥ 10 Patienten und $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten
- Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UE
 - Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT (deskriptiv)
- Gesamtrate UESI und einzelne UESI (jeglicher Schweregrad)
 - Gesamtrate UESI und einzelne UESI \leq Grad 2
 - Gesamtrate UESI und einzelne UESI \geq Grad 3
- Gesamtrate und einzelne schwerwiegende UESI

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Studienpersonal und Sponsor waren über den gesamten Studienzeitraum nicht verblindet.
Quelle: A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie SIMPLIFY-2 ist eine randomisierte, offene, aktivkontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels eines IXRS erzeugt, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Prüffärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert.

Für die Analyse der Sicherheitsendpunkte ergibt sich daher ein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Quelle: A

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

- nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.
- unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.
- nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
 - Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierte Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
 - Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet
- unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.
- nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
 - Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
 - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*

- Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Subgruppenanalysen

Die detaillierte Darstellung der Ergebnisse befindet sich in einer separaten Datei.

Anhang 4-H: Sensitivitätsanalysen

Die detaillierte Darstellung der Ergebnisse befindet sich in einer separaten Datei.

Anhang 4-I: Supportive Analysen

Die detaillierte Darstellung der Ergebnisse befindet sich in einer separaten Datei.