



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Momelotinib (Neubewertung eines Orphan Drugs nach
Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze (Myelofibrose))

Vom 16. April 2026

Inhalt

A.	Beschluss und Tragende Gründe; Veröffentlichung im Bundesanzeiger	3
B.	Bewertungsverfahren	4
1.	Bewertungsgrundlagen	4
2.	Bewertungsentscheidung	4
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
2.2	Nutzenbewertung	4
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	5
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	6
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	10
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	11
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	11
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	12
5.1	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	12
5.2	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH	40
	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	41
5.3	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	48
5.4	Stellungnahme des vfa	61
5.5	Stellungnahme DGHO, MPN	68
D.	Anlagen.....	92
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	92

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....105

A. Beschluss und Tragende Gründe; Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe zum Beschluss sind gesondert dokumentiert und auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses veröffentlicht.

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1277/#beschluesse>

Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 13.05.2026 B5

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. Oktober 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Momelotinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Februar 2026 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Momelotinib (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Myelofibrose) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Momelotinib (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Myelofibrose)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Momelotinib
- **Handelsname:** Omjijara
- **Therapeutisches Gebiet:** chronisch myeloproliferative Erkrankungen (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
- **Orphan Drug:** ja
- **Vorgangsnummer:** 2025-11-01-D-1259

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.11.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.02.2026
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.02.2026
- **Beschlussfassung:** Mitte April 2026
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze)
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 832,95 kB)

Modul 2

(PDF 382,13 kB)

Modul 3

(PDF 2,39 MB)

Modul 4

(PDF 7,78 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4

(PDF 108,43 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1277/>

02.02.2026 - Seite 1 von 4

Anhang 4-H zu Modul 4

(PDF 6,45 MB)

Anhang 4-I zu Modul 4

(PDF 52,29 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,86 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Momelotinib (Omjjara)

Omjjara wird angewendet zur 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.

Patientenpopulationen der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

- a. **Erwachsene mit moderater oder schwerer Anämie mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia-Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle-Thrombozythämie-Myelofibrose, die nicht mit Janus-Associated-Kinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren) therapiert wurden; zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Momelotinib:

- Ruxolitinib oder
- Fedratinib

- b. **Erwachsene mit moderater oder schwerer Anämie mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia-Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle-Thrombozythämie-Myelofibrose, die mit Ruxolitinib behandelt wurden; zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Momelotinib: Fedratinib

Stand der Information: September 2025

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.02.2026 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 944,38 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 241,52 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.02.2026
 - Mündliche Anhörung: 09.03.2026
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.03.2026 **per E-Mail** unter Angabe der Dossinummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Word

(WORD 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.02.2026** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Momelotinib - 2025-11-01-D-1259*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 09.03.2026 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.03.2026 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossinummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte April 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1277/>

02.02.2026 - Seite 3 von 4

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.02.2024 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 9. März 2026 um 11:15 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Momelotinib**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	23.02.2026
Novartis Pharma GmbH	18.02.2026
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	18.02.2026
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.02.2026
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie MPN German Study Group*	24.02.2026

*verfristet

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Herr Krammer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Dr. Iwamoto	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Gleißner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Simang	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Novartis Pharma GmbH						
Herr Heuberger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Vogelmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Frau Pohl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Reimann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Herden	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie MPN German Study Group						
Herr Prof. Dr. Petrides	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	23. Februar 2026
Stellungnahme zu	Momelotinib/Omjara
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die vorliegende erneute Nutzenbewertung untersucht Momelotinib (Handelsname: Omjjara) in der Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patienten 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 JAK-Inhibitor (JAKi) vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden [1]. Hierzu reichte GSK am 31. Oktober 2025 das Nutzendossier beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein. Auf dessen Grundlage erstellte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) eine Nutzenbewertung, die am 02. Februar 2026 veröffentlicht wurde und zu der GSK im Folgenden gerne Stellung nimmt.</p> <p><i>Krankheitsbild Myelofibrose</i></p> <p>Die Myelofibrose (MF) ist eine seltene, aber aggressive Form von Knochenmarkkrebs, die sich in Form von Splenomegalie, konstitutionellen Symptomen und Zytopenien, insbesondere Anämie, äußert. Annähernd alle Patienten mit MF entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung eine Anämie, und in der Folge eine Abhängigkeit von Transfusionen.</p> <p>Für Patienten mit MF und Anämie gibt es nur eingeschränkte Therapieoptionen. Die bisherigen zur Behandlung der MF zugelassenen</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>JAKi Ruxolitinib und Fedratinib können durch ihre myelosuppressive Wirkung eine bestehende Anämie verstärken, worauf Dosisreduktionen bzw. Therapieunterbrechungen – ihrerseits verbunden mit dem Risiko für eine eingeschränkte Wirksamkeit des JAKi gegen die übrigen MF-Symptome – und/oder zusätzliche Therapien wie Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten (Red-Blood-Cells(RBC)-Transfusionen) notwendig werden können. Transfusionen wiederum bedeuten für Patienten eine erhebliche zusätzliche Belastung. Sie sind nicht nur mit potenziellen Folgekomplikationen wie einer Eisenüberladung verbunden, sondern gehen auch mit psychischer Beanspruchung sowie einem erheblichen organisatorischen Aufwand im Alltag einher.</p> <p><i>Momelotinib: Eine neue Behandlungsoption für anämische Patienten</i></p> <p>Momelotinib (Omjjara) ist ein JAK1-, JAK2- und ACVR1-Inhibitor und führt damit einen neuen Wirkmechanismus in der Behandlung der MF ein, indem es die ACVR1-vermittelte Heparinexpression in der Leber hemmt und so die Eisenverfügbarkeit für die Erythropoese steigert. Daher ist Momelotinib der erste zugelassene Wirkstoff, der die drei Hauptmerkmale der MF therapeutisch adressieren kann: Splenomegalie, konstitutionelle Symptome, und Anämie einschließlich der Vermeidung von RBC-Transfusionen.</p> <p>Eine entsprechende Zulassung als Orphan Drug in der Behandlung moderat bis schwer anämischer Patienten mit MF durch die Europäische Kommission erfolgte Anfang 2024 [2; 3]. Seither hat sich Momelotinib als</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapiestandard bei klinisch symptomatischen, moderat bis schwer anämischen Patienten mit MF etabliert und findet entsprechende Berücksichtigung in nationalen und internationalen medizinischen Leitlinien [4; 5].</p> <p><i>Vorliegende Nutzenbewertung</i></p> <p>Das Anwendungsgebiet von Momelotinib wurde vom G-BA für die Bewertung des Zusatznutzens in zwei Teilanwendungsgebiete unterteilt:</p> <ul style="list-style-type: none">• Teilanwendungsgebiet A: Anlage I Moderat oder schwer anämische Erwachsene mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die nicht mit einem JAKi therapiert wurden; zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome (im Folgenden JAKi-naive Patienten). Anlage II• Teilanwendungsgebiet B: Anlage III Moderat oder schwer anämische Erwachsene mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die mit Ruxolitinib behandelt wurden; zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome (im Folgenden Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten). <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmte der G-BA für das Teilanwendungsgebiet A eine Behandlung mit Ruxolitinib oder Fedratinib. Hierzu sei angemerkt, dass die Datenlage zu Fedratinib bei JAKi-naiven Patienten vom G-BA als nicht zufriedenstellend bewertet wurde, weshalb eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD)</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gefordert wurde. Für Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten bestimmte der G-BA Fedratinib als zVT. Zudem wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass bei den Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine behandlungsbedürftige Anämie vorliegt und daher zusätzliche sachgerechte supportive Maßnahmen zur Behandlung der moderaten bis schweren Anämie durchgeführt werden.</p> <p>Für das Teilanwendungsgebiet A präsentierte GSK die Ergebnisse zur Studie SIMPLIFY-1, für das Teilanwendungsgebiet B wurde die Studie SIMPLIFY-2 und ergänzend die Studie MOMENTUM vorgelegt. In Summe stellt das IQWiG in seiner Nutzenbewertung keinen Beleg für einen Zusatznutzen für beide Teilanwendungsgebiete von Momelotinib fest.</p> <p>Für das Teilanwendungsgebiet B wurden vom IQWiG die beiden dargestellten Studien SIMPLIFY-2 und MOMENTUM nicht berücksichtigt, da die Vergleichsarme der beiden Studien die vom G-BA bestimmte zVT (Fedratinib) nicht treffen. Entsprechend sei ein Zusatznutzen für Ruxolitinib-vorbehandelte Patienten nicht belegt.</p> <p>Für das Teilanwendungsgebiet A berücksichtigt das IQWiG die bewertungsrelevante Teilpopulation der Studie SIMPLIFY-1. Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Momelotinib in der Standarddosierung von 200 mg (einmal täglich oral) gegenüber der zVT Ruxolitinib (zweimal täglich oral) bei Patienten mit PMF, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die zuvor keine Behandlung mit einem JAKi erhalten haben. In der Gesamtschau bestätigt das IQWiG für diese Patienten klinisch relevante</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorteile in den patientenrelevanten Endpunkten „Transfusionsvermeidung“ und „Anämie“ (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen). In der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen verweist das IQWiG auf signifikante Effekte zuungunsten von Momelotinib (Abbruch wegen UE; UE Übelkeit). Insgesamt sieht das IQWiG daher auch bei JAKi-naiven Patienten keinen Beleg für einen Zusatznutzen für Momelotinib.</p> <p>Im Folgenden möchte GSK daher insbesondere zu folgenden im Rahmen der Nutzenbewertung des IQWiG diskutierten Aspekten Stellung nehmen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Vermeidung von Transfusionen – beträchtlicher Zusatznutzen von Momelotinib gegenüber Ruxolitinib im gesamten Teilanwendungsgebiet A (JAKi-naive Patienten)2. Sicherheit – Vermeidung schwerer Anämien durch Momelotinib bei gleichzeitig bekanntem und gut handhabbarem Sicherheitsprofil	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Teil I S. 35 Z. 38 ff.	<p>1. Vermeidung von Transfusionen</p> <p>Momelotinib ist zur Behandlung von MF-Patienten mit moderater bis schwerer Anämie zugelassen – also einer Ausprägung des Schweregrads der Anämie, die im Regelfall (auch nach Ansicht des G-BA) behandlungsbedürftig ist. Diese Patientengruppe ist daher in besonderem Maße von einer ausgeprägten und im Verlauf weiter zunehmenden Transfusionspflichtigkeit betroffen. Auch das IQWiG beschreibt in dessen Nutzenbewertung, dass Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet im Verlauf der Erkrankung regelhaft transfusionspflichtig werden. Die Vermeidung von Transfusionen stellt daher – auch gemäß IQWiG – ein vorrangiges Therapieziel bei moderat bis schwer anämischen MF-Patienten dar.</p> <p>Im Nutzendossier wurden mehrere Auswertungen zur Reduktion der Transfusionslast über 24 Wochen dargestellt, einschließlich zur Transfusionsvermeidung, der Vermeidung einer Transfusionsabhängigkeit sowie einer Verlängerung der Intervalle zwischen Transfusionszeitpunkten. Über verschiedene Analysen hinweg zeigen sich konsistente und klinisch relevante Transfusionsvorteile für Momelotinib gegenüber Ruxolitinib von bisher nicht erreichtem Ausmaß.</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Teil I S. 35 Z. 2 ff.	<p>Das IQWiG zieht für die Betrachtung des Zusatznutzens die Analysen zur vollständigen Transfusionsvermeidung heran. Gemäß der Nutzenbewertung des IQWiG stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet „eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen unter Einhaltung eines definierten Hb-Mindestwerts ein vorrangiges Therapieziel dar, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von anämiebedingten Symptomen bei einer gleichzeitigen Freiheit von Transfusionen erreicht werden soll“. Folglich betrachtet das IQWiG in seiner Nutzenbewertung ausschließlich die Auswertungen zum Anteil an Patienten, die über den gesamten Beobachtungszeitraum der randomisierten kontrollierten Behandlungsphase von 24 Wochen keine RBC-Transfusionen erhielten. In diesem transfusionsbezogenen Endpunkt zeigt sich ein statistisch hoch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Momelotinib im Vergleich zu Ruxolitinib bei moderat bis schwer anämischen MF-Patienten.</p> <p>So ist die Wahrscheinlichkeit, über rund ein halbes Jahr keine einzige RBC-Transfusion zu benötigen, unter Momelotinib etwa doppelt so hoch wie unter Ruxolitinib. In der Studie SIMPLIFY-1 benötigten 38.4% der Patienten im Momelotinib-Arm über 24 Wochen keine RBC-Transfusion, während dies im Ruxolitinib-Arm lediglich bei</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>20.2% der Patienten der Fall war (inverses relatives Risiko [RR] (95% Konfidenzintervall [KI]) = 0.47 (0.30, 0.75); p = 0.001). Gerade bei bereits zu Therapiebeginn moderat bis schwer anämischen Patienten ist dies ein erheblicher Behandlungserfolg, da diese meist auf regelmäßige Transfusionen angewiesen sind und rasch zunehmend transfusionspflichtig werden.</p> <p>Dieser Behandlungserfolg zur Vermeidung von Transfusionen unter Momelotinib zeigt sich in vergleichbarem Ausmaß auch dann – wie vom IQWiG als vorrangiges Therapieziel hervorgehoben – wenn zusätzlich ein definierter Hb-Mindestwert berücksichtigt wird. Auch in diesem Endpunkt verdoppelt sich in etwa der Anteil der Patienten, die über 24 Wochen keine RBC-Transfusion benötigen und zu keinem Zeitpunkt einen Hb-Wert <8 g/dl aufweisen (inverses RR (95% KI) = 0.44 (0.26, 0.73); p = 0.002).</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Teil I S. 45 Z. 5</p> <p>Teil I S. 35 Z. 35 ff.</p> <p>Teil I S. 35 Z. 38 ff.</p>	<p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p>Das IQWiG erkennt den klinisch relevanten Vorteil von Momelotinib für den Endpunkt Transfusionsvermeidung in der Nutzenbewertung an, beschränkt diesen Zusatznutzen jedoch auf Patienten ab 65 Jahren, weil für die herangezogene Operationalisierung des Endpunkts „eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter“ vorliegt. Zudem könnten „die beobachteten Effekte im Endpunkt Transfusionsvermeidung [...] nicht quantifiziert werden“, da unsicher bzw. unklar sei,</p> <ul style="list-style-type: none"> • „ob die in den ersten 24 Wochen der Behandlung beobachtete Reduktion der Transfusionslast bzw. der höhere Anteil an Patientinnen und Patienten mit Transfusionsfreiheit unter Momelotinib im Vergleich zu Ruxolitinib über die 24 Wochen hinaus im gleichen Ausmaß bestehen bleibt“ und • „in welchem Umfang bei den hier betroffenen Patientinnen und Patienten, für die angenommen werden kann, dass sie im Verlauf ihrer Erkrankung regelhaft transfusionspflichtig werden, Folgekomplikationen von Transfusionen tatsächlich vermieden werden können“. 	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Position von GSK zur Effektmodifikation durch das Merkmal Alter:</u></p> <p>Entgegen der Einschätzung des IQWiG ist nach Ansicht von GSK ein beträchtlicher Zusatznutzen zum Endpunkt Transfusionsvermeidung für das gesamte Teilanwendungsgebiet A unabhängig vom Alter abzuleiten, da das signifikante Ergebnis des Interaktionstests aus Sicht von GSK aus den folgenden Gründen als Zufallsbefund zu werten ist:</p> <p>a. Die beobachtete Interaktion zeigt sich nur für einen einzigen (transfusionsbezogenen) Endpunkt.</p> <p>Für das Nutzendossier wurden allein für das Merkmal Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre) insgesamt 61 Interaktionstests durchgeführt. Über alle berichteten Endpunkte hinweg zeigte sich jedoch nur für den durch das IQWiG herangezogenen Endpunkt „Anteil an Patienten ohne RBC-Transfusion für 24 Wochen“ für den Interaktionstest ein p-Wert <0.05. Entsprechend wurde auch für alle weiteren transfusionsbezogenen Analysen keine Altersabhängigkeit</p>	<p><i>Transfusionsfreiheit</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt aus der Studie SIMPLIFY-1 mehrere Endpunkte zur Transfusionsfreiheit mit unterschiedlichen Operationalisierungen vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für die Transfusionsfreiheit post hoc Auswertungen zum Anteil an Patientinnen und Patienten, die über den gesamten Beobachtungszeitraum der randomisierten kontrollierten</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des Behandlungseffekts von Momelotinib festgestellt. Dies umfasst auch den oben genannten Endpunkt zur Transfusionsvermeidung unter Berücksichtigung eines definierten Hb-Mindestwerts von 8 g/dl für 24 Wochen, der gemäß IQWiG ein vorrangiges Therapieziel in der Behandlung der MF widerspiegelt.</p> <p>b. Es zeigen sich gleichgerichtete Effekte in den Subgruppen nach Alter und der Gesamtpopulation.</p> <p>Sowohl in der Gesamtpopulation als auch in den beiden Subgruppen nach Alter (Patienten <65 Jahre und ≥65 Jahre) zeigt sich ein gleichgerichteter numerischer Vorteil für Momelotinib. In der relativ kleinen Subgruppe der Patienten <65 Jahre ist dieser Effekt jedoch nicht statistisch signifikant.</p> <p><u>Position von GSK zur Quantifizierung der Transfusionsvorteile:</u></p> <p>GSK folgt nicht der Einschätzung des IQWiG, dass der Zusatznutzen von Momelotinib im Endpunkt zur Transfusionsvermeidung nicht quantifizierbar sei. Aus Sicht von GSK lässt sich aus diesem</p>	<p>Behandlungsphase von 24 Wochen keine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten erhielten, dargestellt.</p> <p>Andere Auswertungen des pharmazeutischen Unternehmers zu transfusionsbezogenen Endpunkten, wie der Transfusionsabhängigkeit, betreffen überwiegend kürzere Zeiträume von 12 bzw. 8 Wochen, sodass diese für die vorliegende Nutzenbewertung als nicht geeignet erachtet werden.</p> <p>Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsunabhängigkeit) stellt grundsätzlich ein relevantes Therapieziel dar. Grundsätzlich kann eine Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen einen patientenrelevanten Endpunkt darstellen.</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet gibt es sowohl Patientinnen und Patienten, die auf regelmäßige Transfusionen angewiesen sind, als auch solche, die keine beziehungsweise nur gelegentliche, supportive Erythrozytentransfusionen bei Anämie-bedingten Symptomen benötigen. Das Merkmal Transfusionsabhängigkeit wurde als Stratifizierungsfaktor für die Randomisierung genutzt, weshalb in der mITT-Population 51,1 % der Patientinnen und Patienten zu Baseline als transfusionsabhängig eingestuft wurden.</p> <p>Zudem zeigt sich eine geringe mittlere Transfusionslast zu Baseline.</p> <p>Darüber hinaus wurden in den Studienunterlagen keine Kriterien präspezifiziert, wann Bluttransfusionen erfolgen sollten. In der Regel</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunkt, wie im Nutzendossier beschrieben, ein Zusatznutzen von beträchtlichem Ausmaß ableiten. Dies begründet sich wie folgt:</p> <p>a. Der G-BA definiert eine Transfusionsfreiheit über 24 Wochen bei MF als langfristig. Anlage IV Eine Transfusionsvermeidung über einen Zeitraum von mindestens 24 Wochen wird vom G-BA als geeigneter Zeitraum definiert, um daraus auf eine langfristige Transfusionsfreiheit schließen zu können [6]. Da für diesen geforderten Zeitraum vergleichende Daten aus der Studie SIMPLIFY-1 vorgelegt wurden und die Transfusionsvorteile von Momelotinib eine hohe Effektstärke aufweisen (ca. Verdopplung der Wahrscheinlichkeit gegenüber Ruxolitinib), erscheint eine diesbezügliche Einschränkung im Ausmaß des Zusatznutzens nicht begründet.</p> <p>Anlage V</p> <p>b. Eine spontane Verbesserung der Anämie ist unter langfristiger Ruxolitinib-Behandlung nicht zu erwarten. Anlage VI Während Ruxolitinib myelosuppressiv wirkt und bekanntermaßen eine bestehende Anämie verschlechtern oder eine neue Anämie induzieren kann [7-10] – mit der Folge einer langfristig zunehmenden</p>	<p>wird die Indikation zu einer Bluttransfusion nicht nur anhand von Laborwerten (zum Beispiel Hämoglobin) gestellt, sondern auch das klinische Gesamtbild berücksichtigt. Angaben zu näheren Kriterien für die Gabe von Transfusionen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht dargelegt. Aus den fehlenden Informationen resultiert die Unsicherheit, inwieweit Transfusionen in den unterschiedlichen Studienzentren unter vergleichbaren Bedingungen verabreicht wurden und ob dies dem deutschen Versorgungskontext entspricht.</p> <p>Aufgrund der voranstehend genannten relevanten Unsicherheiten, werden die Ergebnisse der SIMPLIFY-1 als nicht ausreichend belastbar bewertet, um hieraus einen Zusatznutzen abzuleiten. Die Ergebnisse werden ergänzend dargestellt.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Transfusionsabhängigkeit [11-14] – adressiert Momelotinib durch seinen spezifischen Wirkmechanismus direkt die Anämie [15] und mindert dadurch die Transfusionslast. Eine spontane Verbesserung der Anämie durch Ruxolitinib ist dahingegen über den langfristigen Therapieverlauf nicht zu erwarten, sodass auch über 24 Wochen hinaus von einer anhaltend erhöhten Transfusionspflichtigkeit unter Ruxolitinib auszugehen ist.</p> <p>Anlage VII</p> <p>c. Die Vorteile im Endpunkt Transfusionsvermeidung spiegeln sich in anderen Transfusionsendpunkten konsistent wider.</p> <p>Anlage VIII Neben den Analysen zur Transfusionsvermeidung wurden im Nutzendossier weitere transfusionsbezogene Auswertungen über 24 Wochen vorgelegt, die ein konsistentes Ergebnisbild zeigen. So stellte der G-BA im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Momelotinib fest, dass die Vermeidung einer Transfusionsabhängigkeit ebenfalls einen patientenrelevanten Endpunkt darstellen kann. Unter Berücksichtigung der genannten methodischen Anforderungen des G-BA zu diesem Endpunkt wurden im vorliegenden Nutzendossier neue Analysen zur</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Teil I S. 35 Z. 7	<p>Transfusionsabhängigkeit eingereicht. Dabei wurde unter anderem der Anteil der Patienten betrachtet, die über 24 Wochen zu mindestens 6 Zeitpunkten und damit regelmäßig Transfusionen erhalten haben. Auch in dieser Analyse war das Risiko, unter Momelotinib transfusionsabhängig zu werden, im Vergleich zu Ruxolitinib um 44% statistisch signifikant verringert. Darüber hinaus zeigt die dargestellte Analyse zur Veränderung der Transfusionslast in 8-Wochen-Intervallen gegenüber Baseline, dass der relative Vorteil von Momelotinib über den Behandlungsverlauf hinweg weitgehend stabil bleibt. Diese konsistenten Ergebnisse erhöhen die Robustheit des Endpunkts zur Transfusionsvermeidung und stärken somit die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität.</p> <p>Anlage IX</p> <p>d. Blutwerte deuten früh auf einen langfristigen Vorteil bezüglich transfusionsbedingter Folgekomplikationen hin.</p> <p>Anlage X Das IQWiG beschreibt in der vorliegenden Nutzenbewertung, dass langfristige Folgekomplikationen der Transfusion, insbesondere Symptome einer chronischen Eisenüberladung, „im Rahmen der üblichen Studiendauer in</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Regel nicht erfassbar“ sind. Als Frühindikatoren können jedoch Laborparameter wie Transferrinsättigung und Serumeisen herangezogen werden. In der Studie SIMPLIFY-1 zeigte eine Analyse im Studienbericht der ITT-Population zu Woche 24 eine höhere Transferrinsättigung >50% unter Ruxolitinib im Vergleich zu Momelotinib (23% vs. 9%) sowie höhere Serumeisen-Werte (102 µg/dl vs. 74 µg/dl). Diese Befunde können als frühe Indikatoren für ein verringertes Risiko einer Eisenüberladung unter Momelotinib im Vergleich zu Ruxolitinib herangezogen werden.</p> <p>Fazit zur Vermeidung von Transfusionen</p> <p>MF-Patienten mit moderater bis schwerer Anämie sind durch Transfusionen besonders belastet, zumal bei nahezu allen Patienten im Verlauf der Erkrankung eine Transfusionspflichtigkeit zu erwarten ist. Die Vermeidung von Transfusionen ist daher – auch gemäß IQWiG – ein vorrangiges Therapieziel im Anwendungsgebiet. In einem früheren Nutzenbewertungsverfahren in der zur MF verwandten Indikation Akute Myeloische Leukämie hat der G-BA zudem bereits bestätigt, dass der Endpunkt Transfusionsvermeidung sowohl für bereits zu Therapiebeginn</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>transfusionsbedürftige als auch für noch nicht transfusionsbedürftige Patienten per se patientenrelevant ist (2021-06-15-D-696) [16].</p> <p>Momelotinib zeigt in den Transfusionsendpunkten einschließlich der Transfusionsvermeidung aus mehreren Gründen einen altersunabhängigen und klar quantifizierbaren Zusatznutzen von beträchtlichem Ausmaß. Zum einen ist die durch das IQWiG festgestellte Altersabhängigkeit im Endpunkt Transfusionsvermeidung als Zufallsbefund zu werten, insbesondere da sich in allen anderen Endpunkten kein statistisch signifikanter Interaktionsterm für das Merkmal Alter zeigt. Zum anderen lässt sich der Vorteil in der Transfusionsvermeidung von beträchtlichem Ausmaß quantifizieren, da der vom G-BA anerkannte Zeitraum von ≥ 24 Wochen durch vergleichende Daten aus SIMPLIFY-1 vollständig abgedeckt wird, und mehrere transfusionsbezogene Analysen innerhalb dieses Zeitraums einen konsistenten und robusten Behandlungseffekt bestätigen. Unter Ruxolitinib ist zudem über 24 Wochen hinaus aufgrund der myelosuppressiven Wirkung keine spontane Besserung der Anämie zu erwarten, sodass auch anhaltend von einer erhöhten Transfusionspflichtigkeit unter Ruxolitinib auszugehen ist. Zusätzlich weisen Transferrinsättigung</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und Serumeisen bereits früh auf potenzielle Vorteile durch Momelotinib hinsichtlich transfusionsbedingter Folgekomplikationen hin.</p> <p>Dadurch lässt sich in der Kategorie transfusionsbezogene Endpunkte ein beträchtlicher Zusatznutzen für Momelotinib im Vergleich zu Ruxolitinib bei JAKi-naiven Patienten ableiten.</p>	
	<p>2. Sicherheit</p> <p>Momelotinib adressiert als einziger zugelassener Wirkstoff bei MF neben der Splenomegalie und den Symptomen auch die Anämie. Der Anteil an Patienten mit schwerer Anämie (\geq Grad 3) war in der Studie SIMPLIFY-1 unter Momelotinib signifikant geringer als unter Ruxolitinib (11.6% vs. 27.7%; RR (95% KI): 0.42 (0.22; 0.82); $p = 0.011$). Gemäß NCI-CTCAE ist eine Anämie Grad 3 durch einen Hb-Wert <8 g/dl definiert und indiziert eine Transfusion [17]; die Entscheidung zur Transfusion erfolgt dann nach patientenindividueller Notwendigkeit. Jedes unerwünschte Ereignis (UE), das mit einem Hb-Wert <8 g/dl einhergeht, ist somit als patientenrelevant zu werten, da es eine schwere Anämie mit häufig unmittelbarem Behandlungsbedarf widerspiegelt. Die signifikante Reduktion schwerer Anämie-Ereignisse unter Momelotinib</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Teil I S. 46 Z. 7 ff.</p>	<p>unterstreicht den beträchtlichen Zusatznutzen des Wirkstoffs bei der Vermeidung transfusionspflichtiger Zustände.</p> <p>Demgegenüber zeigte sich in der Studie SIMPLIFY-1 ein höherer Anteil an Patienten, die unter Momelotinib das UE Übelkeit aufwiesen als unter Ruxolitinib (22.1% vs. 3.2%, RR (95% KI) = 6.92 (2.12; 22.57), p = 0.001). Darüber hinaus zeigte sich auch bei einer höheren Anzahl an Patienten ein Therapieabbruch aufgrund eines UE (19.8% vs. 5.3%, RR (95% KI) = 3.72 (1.43, 9.64), p = 0.007). Bei den weiteren Auswertungen zu Nebenwirkungen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Momelotinib und Ruxolitinib.</p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p>Das IQWiG berücksichtigt in seiner Nutzenbewertung die signifikanten Vorteile von Momelotinib hinsichtlich der Vermeidung schwerer Anämien und ordnet diesen Effekt in der Kategorie „schwere Nebenwirkungen“ als Zusatznutzen von beträchtlichem Ausmaß ein.</p> <p>Demgegenüber leitet das IQWiG in der Kategorie „nicht schwere Nebenwirkungen“ für das UE Übelkeit und die Abbrüche aufgrund</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Teil I S. 45 Z. 34 ff.</p> <p>Teil I S. 38 Z. 26 ff.</p>	<p>von UE einen geringeren Nutzen für Momelotinib von jeweils beträchtlichem Ausmaß ab. Zudem lägen für den Endpunkt periphere Neuropathie keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vor, da das gemäß präspezifizierter SMQ-Endpunktdefinition überwiegend berichtete PT „periphere sensorische Neuropathie“ vom CTCAE-Grad 1 laut der verwendeten CTCAE Version 4.03 nicht unmittelbar patientenrelevant sei.</p> <p><u>Position von GSK zu den UE</u></p> <p>Die unter Momelotinib beobachteten UE sind im Einklang mit dem bekannten und handhabbaren Nebenwirkungsprofil der JAKi-Wirkstoffklasse sowie der Grunderkrankung der MF. In der Studie SIMPLIFY-1 traten zwischen den beiden Behandlungsarmen keine signifikanten Unterschiede bei den Gesamtraten der UE, der UE nach Schweregrad, der schwerwiegenden UE (SUE) oder Gesamtraten der UE von besonderem Interesse (UESI) auf. Insgesamt treten laut EMA die UE unter Momelotinib mit akzeptabler Häufigkeit und Schweregrad auf [15].</p> <p>In der Studie SIMPLIFY-1 waren Therapieabbrüche unter Momelotinib häufiger als unter Ruxolitinib. Bei der Einordnung</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>In der Studie SIMPLIFY-1 begann die Erfassung und Überwachung von unerwünschten Ereignissen (UE) mit der ersten Dosis der Studienmedikation und wurde während der verblindeten 24-wöchigen Behandlungsphase bis zur ersten Studienmedikation mit Momelotinib in der offenen Extensionsphase oder bis 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienbehandlung fortgesetzt.</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</i></p> <p>Bei nahezu allen Studienteilnehmern traten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dieser Beobachtung ist jedoch zu berücksichtigen, dass Ruxolitinib zum Zeitpunkt der Studiendurchführung bereits seit mehreren Jahren etablierter Therapiestandard in der MF war und somit deutlich mehr Erfahrung im Nebenwirkungsmanagement bestand. Zudem spielte das vordefinierte Dosierungsschema eine wichtige Rolle: Beide Medikamente (bzw. das je entsprechende Placebo) konnten bei UE schrittweise reduziert werden; aufgrund der variablen Anfangsdosierung von Ruxolitinib und der größeren Zahl an Dosisstufen unter Ruxolitinib bestand mehr Spielraum für Dosisanpassungen, bevor eine Dosisreduktion oder ein Abbruch erforderlich wurde. So kam es letztlich im Ruxolitinib-Arm der Studienpopulation mehr als doppelt so häufig zu Dosisreduktionen oder Therapieunterbrechungen wie unter Momelotinib (56.0% vs. 26.2%), was die Interpretation der höheren Abbruchrate unter Momelotinib beeinflusst.</p> <p>Das UE Übelkeit trat unter Momelotinib häufiger auf als unter Ruxolitinib. Dabei ist zu berücksichtigen, dass in der Studie SIMPLIFY-1 keine regelhafte Gabe von Antiemetika vorgesehen war. Zudem waren alle aufgetretenen UE zur Übelkeit vom Grad ≤ 2, wobei nur ein Ereignis zum Abbruch der Therapie führte. Nach Rückmeldungen behandelnder Kliniker tritt Übelkeit – sofern</p>	<p><i>Schwerwiegende UE (SUE) und Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> Für SUE und schwere UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.</p> <p><i>Therapieabbrüche aufgrund von UE</i> Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten für Momelotinib gegenüber Ruxolitinib.</p> <p><i>Spezifische UE</i> Im Detail zeigt sich bei den Ergebnissen zu schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für den PT „Anämie“ ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Momelotinib gegenüber Ruxolitinib. Im PT „Übelkeit“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Momelotinib gegenüber Ruxolitinib. Beim spezifischen UE „Periphere Neuropathie“ sind in der relevanten Teilpopulation der Studie SIMPLIFY-1 überwiegend Ereignisse von „peripherer sensorischer Neuropathie“ aufgetreten, darunter mehrheitlich Ereignisse mit CTCAE-Grad 1, die laut der CTCAE Version nicht unmittelbar patientenrelevant sind. Im Stellungnahmeverfahren reichte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen nach, die die Ereignisse mit CTCAE-Grad 1 ausschließen, sodass nur Ereignisse</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorhanden – meist nur zu Therapiebeginn auf und lässt sich im klinischen Alltag gut durch z.B. Aufklärung der Patienten, Antiemetika oder eine Anpassung des Einnahmezeitpunkts von Momelotinib vorbeugen bzw. behandeln.</p> <p>Zur Adressierung der Anmerkungen des IQWiG zum UESI „periphere Neuropathie“ legt GSK eine angepasste Auswertung zur randomisierten 24-wöchigen RCT-Phase vor. Die präspezifizierte SMQ-Analyse wurde dabei identisch beibehalten, jedoch das PT „periphere sensorische Neuropathie“ des CTCAE-Grads 1 (asymptomatisch; Verlust tiefer Sehnenreflexe oder Parästhesien) ausgeschlossen. Es zeigt sich weiterhin kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es traten keine schwerwiegenden UEs auf; alle Ereignisse waren vom Grad ≤ 2: Unter Momelotinib wurden 3 Fälle (3.5%) beobachtet, unter Ruxolitinib 1 Fall (1.1%) (RR (95% KI) = 3.28 (0.35, 30.93), p = 0.30) [18].</p> <p>Fazit zur Sicherheit</p> <p>Im Einklang mit den unter Momelotinib beobachteten beträchtlichen Vorteilen hinsichtlich der Vermeidung von</p>	<p>von CTCAE-Grad ≥ 2 in die Auswertung einfließen. Diese Auswertung umfasst insgesamt nur 4 Ereignisse vom Grad 2 und bleibt daher für die vorliegende Bewertung ohne Konsequenz.</p> <p><i>Fazit zu Nebenwirkungen</i></p> <p>In der Gesamtschau liegen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen für SUE und schwere UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ zeigt sich ein Nachteil von Momelotinib. Im Detail liegt bei den spezifischen UEs sowohl ein Vorteil als auch ein Nachteil von Momelotinib vor. Aufgrund des Nachteils bei „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ wird insgesamt ein Nachteil in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen abgeleitet.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Transfusionen treten unter Momelotinib deutlich seltener schwere Anämien auf als unter Ruxolitinib. So senkt Momelotinib das Risiko für das Auftreten einer schweren Anämie im Vergleich zu Ruxolitinib statistisch signifikant um 58% und bietet dadurch einen beträchtlichen, bisher nicht erreichten Zusatznutzen bei MF. Patienten mit schwerer Anämie weisen einen sehr niedrigen Hb-Wert (<8 g/dl) auf und benötigen darum häufig eine therapeutische Intervention. Schwere Anämien können zudem unbehandelt akut lebensbedrohlich werden und sind folglich uneingeschränkt als erheblich patientenrelevant zu bewerten.</p> <p>Die zum Zeitpunkt der Studiendurchführung bestehende größere Erfahrung in der Dosisanpassung von Ruxolitinib, kombiniert mit der im Studienprotokoll vorgesehenen höheren Flexibilität der Dosismodifikationen/-unterbrechungen, führte zudem zu einem etwa doppelt so hohen Anteil an Dosismodifikationen im Ruxolitinib-Arm. Dies wird in der Folge deutlich zu einem geringeren Anteil an Therapieabbrüchen unter Ruxolitinib beigetragen haben. Das UE Übelkeit trat zwar unter Momelotinib häufiger auf, war jedoch ausschließlich vom Grad ≤ 2 und erscheint in der klinischen Praxis überwiegend vorübergehend aufzutreten und gut handhabbar zu sein. Im UESI „periphere Neuropathie“ zeigt sich</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	konsistent zu den im Dossier vorgelegten Analysen auch bei den an die Anmerkungen des IQWiG angepassten Auswertungen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.	
	<p>Gesamtfazit</p> <p>Momelotinib ist ein JAK1-, JAK2- und ACVR1-Inhibitor und führt damit einen neuen Wirkmechanismus in die Behandlung der MF ein. Durch die gleichzeitige Modulation dieser Signalwege können erstmals alle drei zentralen Krankheitsmerkmale – Splenomegalie, Symptome und Anämie – therapeutisch adressiert werden. Seit der Markteinführung Anfang 2024 hat sich Momelotinib in Deutschland daher bei klinisch symptomatischen, moderat bis schwer anämischen Patienten als Therapiestandard etabliert, was sich auch in aktuellen medizinischen Leitlinien widerspiegelt [4; 5]. Gerade moderat bis schwer anämische MF-Patienten sind zumeist bezüglich der Anämie behandlungsbedürftig und entsprechend durch Transfusionen besonders belastet, zumal bei nahezu allen Patienten im Verlauf der Erkrankung eine Transfusionspflichtigkeit zu</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Momelotinib zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei Erwachsenen mit moderater oder schwerer Anämie mit primärer</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erwarten ist. Daher stellt die Vermeidung von Transfusionen ein vorrangiges Therapieziel im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.</p> <p>In der Gesamtschau ist nach Ansicht von GSK für alle JAKi-naiven Patienten (Teilanwendungsgebiet A) ein beträchtlicher Zusatznutzen für Momelotinib gegenüber Ruxolitinib abzuleiten. Ausschlaggebend hierfür ist der beträchtliche Zusatznutzen von Momelotinib in der Vermeidung von Transfusionen, welche für Patienten mit erheblichen Folgekomplikationen, mentaler Belastung und alltagssteuernden Einschränkungen einhergehen können. Zudem zeigt Momelotinib einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Vermeidung schwerer Anämien, welche häufig akut behandelt werden müssen und unbehandelt lebensbedrohlich werden können. Die beiden berichteten UE zuungunsten von Momelotinib (UE Übelkeit; Abbruch aufgrund von UE) sind nicht schwerwiegend und in der klinischen Praxis gut adressierbar. Weiterhin liegt eine nachvollziehbare Erklärung für die beobachteten höheren Abbruchraten vor, und mit wachsender Erfahrung der Behandler mit Momelotinib lässt sich dieser Aspekt zunehmend gut steuern.</p> <p>Angesichts des ungedeckten medizinischen Bedarfs bei anämischen MF-Patienten, des zentralen Therapieziels der</p>	<p>Myelofibrose, Post-Polycythaemia-Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle-Thrombozythämie-Myelofibrose, die nicht mit Janus-Associated-Kinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren) therapiert wurden, liegen Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität sowie zu unerwünschten Ereignissen aus der Studie SIMPLIFY-1 zum Vergleich von Momelotinib gegenüber Ruxolitinib vor.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich hinsichtlich einer leukämischen Transformation keine relevanten Unterschiede bei allerdings nur 1 beobachteten Ereignis. In den Endpunkten zur Symptomatik (MPN-SAF, BFI, PGIC) sowie zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigen sich ebenfalls keine relevanten Unterschiede.</p> <p>Hinsichtlich der Lebensqualität, die anhand des SF-36v2 erhoben wurde, lässt sich kein relevanter Unterschied feststellen.</p> <p>Bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich für die Gesamtrate der SUE und schweren UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ liegt ein Nachteil von Momelotinib vor. Im Detail liegt bei den spezifischen UEs sowohl ein Vorteil als auch ein Nachteil von Momelotinib vor. Aufgrund des</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Transfusionsvermeidung und den gezeigten deutlichen Vorteilen von Momelotinib bei der Vermeidung von Transfusionen und schweren Anämien überwiegen die positiven Effekte die Nachteile beträchtlich. Aus Sicht von GSK rechtfertigt das Gesamtbild somit klar einen beträchtlichen Zusatznutzen.	Nachteils bei „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ wird insgesamt ein Nachteil in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen abgeleitet. In der Gesamtschau wird für Momelotinib im Vergleich zu Ruxolitinib für Patientinnen und Patienten, die nicht mit JAK-Inhibitoren therapiert wurden, festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Literaturverzeichnis

Hinweis: Die Quelle 6 ist als Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse zu betrachten.

1. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2025. Fachinformation Omjjara Filmtabletten - Stand der Information: März 2025.
2. 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.
3. 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.
4. Griebshammer, M., Al-Ali, H. K., Baerlocher, G. M., Döhner, K., Heidel, F., Koschmieder, S., Kröger, N., Petrides, P. E. & Wolf, D. 2025. Leitlinie Primäre Myelofibrose (PMF), ICD10: D47.1, D47.4, Stand: September 2025. *Onkopedia*.
5. National Comprehensive Cancer Network 2025. NCCN Guidelines Version 2.2025 Myeloproliferative Neoplasms.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2025-B-048 Momelotinib zur Behandlung der Splenomegalie.
7. Harrison, C., Kiladjian, J. J., Al-Ali, H. K., Gisslinger, H., Waltzman, R., Stalbovskaya, V., McQuitty, M., Hunter, D. S., Levy, R., Knoop, L., Cervantes, F., Vannucchi, A. M., Barbui, T. & Barosi, G. 2012. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *The New England journal of medicine*, 366, 787–98.
8. Harrison, C. N., Vannucchi, A. M., Kiladjian, J. J., Al-Ali, H. K., Gisslinger, H., Knoop, L., Cervantes, F., Jones, M. M., Sun, K., McQuitty, M., Stalbovskaya, V., Gopalakrishna, P. & Barbui, T. 2016. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia*, 30, 1701–7.
9. Verstovsek, S., Gotlib, J., Mesa, R. A., Vannucchi, A. M., Kiladjian, J. J., Cervantes, F., Harrison, C. N., Paquette, R., Sun, W., Naim, A., Langmuir, P., Dong, T., Gopalakrishna, P. & Gupta, V. 2017. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. *Journal of hematology & oncology*, 10, 156.
10. Verstovsek, S., Mesa, R. A., Gotlib, J., Levy, R. S., Gupta, V., DiPersio, J. F., Catalano, J. V., Deininger, M., Miller, C., Silver, R. T., Talpaz, M., Winton, E. F., Harvey, J. H., Arcasoy, M. O., Hexner, E., Lyons, R. M., Paquette, R., Raza, A., Vaddi, K., Erickson-Viitanen, S., Koumenis, I. L., Sun, W., Sandor, V. & Kantarjian, H. M. 2012. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. *The New England journal of medicine*, 366, 799–807.

11. 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 Clinic proceedings*, 87, 25–33.
12. Mesa, R., Harrison, C., Oh, S. T., Gerds, A. T., Gupta, V., Catalano, J., Cervantes, F., Devos, T., Hus, M., Kiladjian, J. J., Lech-Maranda, E., McLornan, D., Vannucchi, A. M., Platzbecker, U., Huang, M., Strouse, B., Klencke, B. & Verstovsek, S. 2022. Overall survival in the SIMPLIFY-1 and SIMPLIFY-2 phase 3 trials of momelotinib in patients with myelofibrosis. *Leukemia*, 36, 2261–8.
13. Novartis Europharm Limited 2025. Fachinformation Jakavi® Tabletten - Stand der Information: Juni 2025.
14. Cervantes, F., Ross, D. M., Radinoff, A., Palandri, F., Myasnikov, A., Vannucchi, A. M., Zachee, P., Gisslinger, H., Komatsu, N., Foltz, L., Mannelli, F., Passamonti, F., Gilotti, G., Sadek, I., Tiwari, R., Zor, E. & Al-Ali, H. K. 2021. Efficacy and safety of a novel dosing strategy for ruxolitinib in the treatment of patients with myelofibrosis and anemia: the REALISE phase 2 study. *Leukemia*, 35, 3455–65.
15. European Medicines Agency (EMA) 2023. Assessment report Omjjara International non-proprietary name: momelotinib - Procedure No. EMEA/H/C/005768/000 - 09 November 2023 - EMA/548646/2023 - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
16. 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) - Vom 2. Dezember 2021.
17. U.S. Department of Health and Human Services (HHS) 2017. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Published: 27. November 2017.
18. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2026. Addendum zu Modul 4 A zum Wirkstoff Momelotinib (Omjjara). Stand: 23.02.2026.

5.2 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	18.02.2026
Stellungnahme zu	Momelotinib/Omjara®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 01.11.2025 hat auf Grundlage des von der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG eingereichten Dossiers das Bewertungsverfahren für Momelotinib (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Myelofibrose) nach § 35a SGB V begonnen.

Am 02.02.2026 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 2177) zur Dossierbewertung von Momelotinib (Myelofibrose) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit zugelassenen Arzneimitteln im Markt im entsprechenden Anwendungsgebiet sowie mit Produkten in der Entwicklung nimmt die Novartis Pharma GmbH (im Folgenden Novartis) gemäß Kap. 5 § 19 VerfO G-BA zu folgenden Punkten der o. g. Nutzenbewertung Stellung:

- Anzahl der Patienten mit moderater bis schwerer Anämie
- Patientenrelevanz des Endpunkts Milz- und Symptomansprechen

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anzahl der Patienten mit moderater bis schwerer Anämie</p> <p>Novartis hält die vom pU abgeleitete Anzahl der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet tendenziell für zu hoch angesetzt [1]. Der pU gibt für die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit moderater bis schwerer Anämie in Subpopulation a eine Spanne von 33-40% und für die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit moderater bis schwerer Anämie in Subpopulation b eine Spanne von 33-68,18% an.</p> <p>Aktuelle Behandlungsalgorithmen [2] unterscheiden bei Myelofibrose ausdrücklich zwischen klinisch symptomatischer Anämie und klinisch nicht symptomatischer Anämie bzw. fehlender Anämie und berücksichtigen zusätzlich Thrombozytenschwellen, da diese die Eignung und Auswahl bestimmter JAK-Inhibitoren mitbestimmen. Damit wird deutlich, dass für die Therapieentscheidung nicht ausschließlich der Laborbefund, sondern vor allem die klinische Relevanz der Anämie und die hämatologischen Rahmenbedingungen maßgeblich sind.</p> <p>Die im September 2025 aktualisierte Onkopedia Leitlinie [2] hebt zudem hervor, dass der besondere Nutzen von Momelotinib vor allem bei klinisch symptomatischer moderater bis schwerer Anämie zu erwarten ist. Für die Abschätzung der relevanten Zielpopulation ist daher neben Hb-Grenzen zwingend zu berücksichtigen, wie viele Patientinnen und Patienten in den Hb-Kategorien „moderat“ oder „schwer“ tatsächlich klinisch symptomatisch sind. Reine Hb-basierte Prävalenzangaben, die „moderat oder schwer“ zusammenfassen, können klinisch nicht</p>	<p>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Im dem vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Dossier liegen bezüglich der Patientenzahlen Unsicherheiten, aufgrund von fehlender Berücksichtigung potenzieller Diagnosecodes und einer fehlenden Berücksichtigung eines Teils der symptomatischen Patientinnen und Patienten, vor. Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Momelotinib zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 15. August 2024). Unter Zugrundelegung des aktualisierten Bevölkerungsstandes sowie GKV-Anteils, ergeben sich folgende Patientenzahlen:</p> <p>Für Patientengruppe a) Patientinnen und Patienten die nicht mit JAK-Inhibitoren therapiert wurden circa 470 bis 1 500 Patientinnen und Patienten und für Patientengruppe b) Patientinnen und Patienten die mit Ruxolitinib behandelt wurden circa 210 bis 1180 Patientinnen und Patienten.</p> <p>Im Beschluss zu Momelotinib (Beschluss vom 15. August 2024) liegt eine validere Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>symptomatische Personen mit einschließen und dadurch die behandlungsindizierte Population systematisch überschätzen.</p> <p>Darüber hinaus können fehlende Standards zum Messzeitpunkt (z. B. im zeitlichen Zusammenhang mit Transfusionen) die Zuordnung zu Hb-Kategorien und damit die Prävalenzschätzung zusätzlich verzerren [2].</p>	<p>GKV-Zielpopulation vor, die trotz weiterhin bestehender Unsicherheiten herangezogen werden kann.</p> <p>Unter Zugrundelegung der Herleitung der Patientenzahlen aus dem Verfahren zu Momelotinib (Beschluss vom 15. August 2024) mit den oben beschriebenen Änderungen ergeben sich folgende Patientenzahlen:</p> <p>Ausgangsbasis (Verfahren D-1040 Momelotinib, Untergrenze): Prävalenz der Myelofibrose in Deutschland 2025: 8 / 100 000 (6 680)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patientinnen und Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen 53,0 % bis 73,8 % (3 540 bis 4 930) 2. Anwendung des GKV-Anteils 89,2 %; Teilpopulation der erkrankten Versicherten (3 157 bis 4 396) 3a. Patientinnen und Patienten mit Myelofibrose und Behandlung mit Ruxolitinib: Anteil 0,0023 % von allen GKV-Versicherten im Jahr 2025 (1 726) 3b. Patientinnen und Patienten mit Myelofibrose und Abbruch der Behandlung mit Ruxolitinib 37,4 % (646) <p>Für die Obergrenze (100,0 %) wird angenommen, dass alle Patientinnen und Patienten unter einer Behandlung mit Ruxolitinib (Schritt 3a) zu Momelotinib wechseln und für die Anwendung von Momelotinib geeignet sind.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Patientengruppe b): Patientinnen und Patienten, die ganz oder teilweise mit Ruxolitinib behandelt wurden (646 bis 1726)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Patientengruppe a): therapienaive Patientinnen und Patienten (Teilpopulation der erkrankten Versicherten minus Patientengruppe b) (1 431 bis 3 750)</p> <p>Berücksichtigung der Patientinnen und Patienten mit Anämie (Anteilswerte aus Angaben des pharmazeutischen Unternehmers für Momelotinib):</p> <p>5a. Patientengruppe a): 33 bis 40 % mit moderater bis schwerer Anämie (472 bis 1 500)</p> <p>5b. Patientengruppe b): 33 bis 68,18 % mit moderater bis schwerer Anämie (213 bis 1177)</p> <p>Die Prävalenzrate (Ausgangsbasis) sowie die Anteilswerte zur Anämie (Schritt 5a und 5b) aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers sind mit Unsicherheiten behaftet ist und können jeweils höher liegen. Darüber hinaus bezieht sich der in Schritt 3a verwendete Anteilswert von 0,0023 % auf den Datenstand des Jahres 2013.</p> <p>Zusammenfassend ergeben sich 3157 bis 4396 Patientinnen und Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen im Jahr 2025 in der GKV. Diese Zielpopulation teilt sich folgendermaßen auf die beiden Fragestellungen auf:</p> <p>Patientengruppe a) Erwachsene Patientinnen und Patienten, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind: circa 470 bis 1500 Patientinnen und Patienten</p> <p>Patientengruppe b) Erwachsene Patientinnen und Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden: circa 210 bis 1180 Patientinnen und Patienten.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patientenrelevanz des Endpunkts Milz- und Symptomansprechen</p> <p>Laut der Nutzenbewertung des IQWiGs ergebe sich die Patientenrelevanz des Endpunkts Milzansprechen nicht unmittelbar, da dieser ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (Magnetresonanztomographie [MRT]/Computertomographie [CT]) erhoben wurde und die Symptomatik keine Berücksichtigung findet.</p> <p>Novartis ist der Ansicht, dass der Endpunkt Milzansprechen in Verbindung mit einer Verbesserung der Symptomatik wie z. B. Bauchschmerzen und Völlegefühl als patientenrelevant eingestuft werden sollte.</p> <p>Eine vergrößerte Milz, oder auch Splenomegalie, ist ein häufiges und belastendes Symptom der Myelofibrose [3, 4]. Es ist nicht nur ein diagnostisches Kriterium, sondern korreliert auch mit einer erhöhten Symptomlast, wie z. B. Bauchschmerzen und Völlegefühl [5]. Die Reduktion der Milzgröße kann die Symptome lindern, die Lebensqualität verbessern und ist mit einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert [6-8]. Daher ist die Verringerung des vergrößerten Milzvolumens in Verbindung mit einer messbaren Verbesserung der Symptomatik von direkter klinischer Bedeutung für die Patienten.</p> <p>Im Dossier zu Momelotinib wurde das Milzansprechen definiert als der Anteil an Patienten, bei denen nach 24 Wochen eine Verringerung des Milzvolumens um mindestens 35 % gegenüber Studienbeginn per MRT oder CT gemessen werden konnte [9]. Darüber hinaus wurde das Symptomansprechen in den drei zur Nutzenbewertung eingereichten</p>	<p>Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens, verbunden mit einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome, wird als patientenrelevant erachtet.</p> <p>Anhand der Studie SIMPLIFY-1 lagen bezüglich der Symptomatik keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Symptomatik mittels Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF)</i></p> <p>Die Symptomatik wurde in der Studie SIMPLIFY-1 anhand des MPN-SAF zu Baseline und anschließend in einem 4-Wochen Rhythmus erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier post hoc Auswertungen zur Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 vor. Dabei handelt es sich um post hoc Responderanalysen sowohl zur Verbesserung des Gesamtscores als auch zur Verbesserung der einzelnen 17 Items zur Symptomatik. Da die Bildung eines Gesamtscores über alle 27 Items (17 Einzelitems des MPN-SAF, Gesamt-Lebensqualität und 9 Items zum Brief Fatigue Inventory) des MPN-SAF in der Validierung des Fragebogens nicht beschrieben ist, werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Items zu Myelofibrose-assoziierten Symptomen und zur globalen gesundheitsbezogenen Lebensqualität einzeln dargestellt und herangezogen. Darüber hinaus stellt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Auswertungen zu einer modifizierten Version des MPN-SAF TSS (Total Symptom Score) dar. Die vorgelegte Version weicht von der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studien (SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2, MOMENTUM) über drei patientenberichtete Fragebögen erhoben: Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF), Modifizierter MPN-SAF Total Symptom Score (mMPN-SAF TSS) und Myelofibrosis Symptom Assessment Form Version 4.0 Total Symptom Score (MFSAF v4.0 TSS) [9].</p> <p>Bereits in zwei vorherigen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation Myelofibrose wurde der Endpunkt Milzansprechen in Verbindung mit der Verbesserung der Symptomatik vom G-BA als patientenrelevant eingestuft und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen: In der Nutzenbewertung von Ruxolitinib wurde die Abnahme des Milzvolumens nach 24 Wochen um mindestens 35 % und der Krankheitssymptome (gemessen anhand MFSAF v2.0 TSS) berücksichtigt [10]. Der G-BA stellte damals fest: <i>„Eine lang anhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome ist patientenrelevant.“</i> [10]. In der Nutzenbewertung zu Fedratinib wurde das Milzansprechen mittels MRT/CT in Verbindung mit einem Symptomansprechen gemessen anhand des modifizierten MFSAF vom G-BA ebenfalls als patientenrelevant erachtet [11].</p> <p>In Anlehnung an die Nutzenbewertungsverfahren zu Ruxolitinib und Fedratinib sollte aus Sicht von Novartis daher der Endpunkt Milzansprechen in der Nutzenbewertung von Momelotinib berücksichtigt werden.</p>	<p>validierten Version des Fragebogens ab und aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers geht nicht hervor, auf welcher Basis die Items in der modifizierten Version ausgewählt wurden. Daher werden die Auswertungen zum MPN-SAF TSS in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p> <p>Bei den einzelnen Items der MPN-SAF zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Brief Fatigue Inventory (BFI)</i></p> <p>Das Symptom „Fatigue“ wurde in der Studie SIMPLIFY-1 anhand des BFI erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier jeweils Auswertungen zur Verbesserung sowie zur Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 vor, jeweils unter Verwendung des BFI-Gesamtscores sowie der Subdomänen Fatigue-Score und Interferenz-Score.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Auswertungen zur Verbesserung des Gesamtscores zu Woche 24 herangezogen, da eine Behandlung mit Momelotinib prinzipiell eine Verbesserung der Symptomatik bewirken kann.</p> <p>Es zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Symptomatik mittels Patient Global Impression of Change (PGIC)</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Responderanalysen zu jeglicher Verbesserung („sehr stark verbessert“ bis „leicht verbessert“) und jeglicher Verschlechterung („leicht verschlechtert“ bis „sehr stark verschlechtert“) zu Woche 24 vor.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Auswertungen zur Verbesserung zu Woche 24 herangezogen, da eine Behandlung mit Momelotinib prinzipiell eine Verbesserung der Symptomatik bewirken kann.</p> <p>Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>EQ-5D VAS</i></p> <p>Der Gesundheitszustand wurde in der Studie SIMPLIFY-1 anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQoL-5-Dimensions (EQ-5D) erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier post hoc jeweils Auswertungen zur Verbesserung sowie zur Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 vor.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Auswertungen zur Verbesserung zu Woche 24 herangezogen.</p> <p>Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen vor.</p>

Literaturverzeichnis

1. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Momelotinib (Omjjara). Modul 3 A. 2025.
2. Griebhammer M, Al-Ali HK, Baerlocher GB, Döhner K, Heidel F, Koschmieder S, et al. Myelofibrose. 2025 [Zuletzt aktualisiert September 2025; abgerufen am 18.02.2026]; Abrufbar unter:
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelofibrose/@@guideline/html/index.html>.
3. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009;113(13):2895-2901. Epub 2008/11/08.
4. Tremblay D, Schwartz M, Bakst R, Patel R, Schiano T, Kremyanskaya M, et al. Modern management of splenomegaly in patients with myelofibrosis. *Ann Hematol*. 2020;99(7):1441-1451. Epub 2020/05/18.
5. Mitra D, Kaye JA, Piecoro LT, Brown J, Reith K, Mughal TI, et al. Symptom burden and splenomegaly in patients with myelofibrosis in the United States: a retrospective medical record review. *Cancer Medicine*. 2013;2(6):889-898.
6. Mesa RA, Cortes JE, Cervantes F, Milligan D, Masszi T, Mishchenko E, et al. Symptom Burden and Health-Related Quality Of Life (HRQoL) In Patients With Myelofibrosis (MF) Treated With Fedratinib (SAR302503) In a Phase III Study (JAKARTA). *Blood*. 2013;122(21):4061.
7. Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, Catalano JV, Deininger MW, Shields AL, et al. Effect of ruxolitinib therapy on myelofibrosis-related symptoms and other patient-reported outcomes in COMFORT-I: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(10):1285-1292. Epub 2013/02/21.
8. Verstovsek S, Kantarjian HM, Estrov Z, Cortes JE, Thomas DA, Kadia T, et al. Long-term outcomes of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib: survival advantage in comparison to matched historical controls. *Blood*. 2012;120(6):1202-1209.
9. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Momelotinib (Omjjara). Modul 4 A. 2025.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 vom 6. November 2014. 2014.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) vom 2. September 2021. 2021.

5.3 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	18. Februar 2026
Stellungnahme zu	<p>Momelotinib / Omjjara® im Anwendungsgebiet:</p> <p>Omjjara wird angewendet zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patienten 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 Januskinase (JAK)-Inhibitor (JAKi) vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden.</p> <p>(Vorgangsnummer 2025-11-01-D-1259)</p> <p>IQWiG-Berichte – Nr. 2177, Dossierbewertung A25-139, Version 1.0, 28.01.2026</p>
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Die Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zur Dossierbewertung von Momelotinib (Omjjara®) im Anwendungsgebiet (AWG) der Myelofibrose (Neubewertung Orphan >30 Mio), Stellung zu nehmen.</p> <p>Fedratinib (Inrebic®) ist seit 08. Februar 2021 im nahezu identischen AWG zugelassen („Inrebic wird angewendet für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden.“) [1]. Das aktuelle zugehörige Nutzenbewertungsverfahren ist abgeschlossen (2025-03-01-D-1168, Beschlussfassung 21. August 2025). Als Zulassungsinhaber von Fedratinib (Inrebic®) ist BMS entsprechend stellungnahmeberechtigt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.8 Abs. 3 bis S. I.9 Abs. 1 und S. I.10 Abs. 2	<p>Anmerkung bezüglich der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für das vorliegende AWG festgelegten supportiven Therapie der moderaten / schweren Anämie</p> <p>Für das vorliegende AWG bestimmt der G-BA die zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) wie folgt [2]:</p> <p>zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit moderater bis schwerer Anämie, die an primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia-Vera-Myelofibrose oder Post-essenzieller-Thrombozythämie-Myelofibrose erkrankt sind,</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind <i>Ruxolitinib</i> oder <i>Fedratinib</i> 2. die mit <i>Ruxolitinib</i> behandelt wurden <i>Fedratinib</i> <p>Der G-BA verweist bei der Festlegung der zVT in einer Fußnote hinsichtlich der moderaten / schweren Anämie darauf, dass</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„...davon ausgegangen [wird], dass bei den Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine behandlungsbedürftige Anämie vorliegt (...)“ [2]. Darüber hinaus setzt der G-BA voraus, „...dass, in den beiden Studienarmen einer klinischen Studie sachgerechte supportive Maßnahmen zur Behandlung der moderaten / schweren Anämie durchgeführt werden“. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz stellen „Epoetin alfa, Kortikosteroide sowie eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie“ relevante Optionen zur Behandlung der moderaten / schweren Anämie bei Myelofibrose (MF) für den G-BA dar [2].</p> <p>BMS stimmt dem G-BA hinsichtlich der Tatsache zu, dass die Behandlung der Anämie nicht Teil des zugelassenen AWG für Momelotinib ist [2].</p> <p>Ebenso stimmt BMS dem G-BA zu, dass davon ausgegangen wird, dass bei den Patient:innen im vorliegenden AWG eine behandlungsbedürftige Anämie vorliegt [2]. BMS stimmt dem G-BA des Weiteren hinsichtlich der Notwendigkeit einer sachgerechten supportiven Therapie zur Behandlung der</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>moderaten / schweren Anämie im vorliegenden AWG zu [2].</p> <p>Wie im Dossier zu Fedratinib im nahezu identischen AWG ausgeführt wird, stellt die Anämie die häufigste Zytopenie bei MF-Patient:innen dar [3]. Annähernd alle Patient:innen entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung eine Anämie, dabei 60% der Patient:innen bereits innerhalb eines Jahres nach der Diagnosestellung [4]. Die Anämie ist als negativer prognostischer Faktor für das Überleben und Auftreten krankheitsbedingter Komplikationen bei Patient:innen mit MF anzusehen [4]. Insgesamt kommt der Anämie bei MF daher ein besonderer Stellenwert zu.</p> <p>Wie oben ausgeführt stellen aus Sicht des G-BA, im vorliegenden AWG, unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz, Epoetin alfa, Kortikosteroide sowie eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie relevante Optionen zur Behandlung der moderaten / schweren Anämie bei MF dar [2].</p> <p>Für die Behandlung der Anämie sind grundsätzlich Erythrozytenkonzentrate zugelassen. Für die Behandlung der</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>transfusionsbedingten Eisenüberladung sind die Eisenchelatoren Deferasirox und Deferoxamin zugelassen.</p> <p>Die vom G-BA darüber hinaus aufgeführten Therapieoptionen werden in den Leitlinien genannt [5], jedoch liegt weder für Erythropoetin noch für Kortikosteroide eine Zulassung zur Therapie der Anämie bei MF-Patient:innen vor.</p> <p>Wie die DGHO des Weiteren in ihrer Leitlinie ausführt, ist lediglich bei einem Drittel der Patient:innen von einem Ansprechen auf Kortikosteroide auszugehen, wobei dies bei den meisten lediglich vorübergehend sei [5]. Bei Einsatz von Epoetin kann etwa bei der Hälfte der Patient:innen mit einem Ansprechen gerechnet werden, dies kann jedoch bis zu 3 Monaten dauern. Darüber hinaus führt die DGHO aus, dass bei Einsatz von Erythropoetin die Splenomegalie durch Stimulation der extramedullären Blutbildung deutlich zunehmen kann [5].</p> <p>Insgesamt kann daher aus Sicht von BMS für Epoetin alfa (Erythropoese-stimulierende Substanzen [ESAs]) und Kortikosteroide nicht abgeleitet werden, dass ein zulassungsüberschreitender Einsatz nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den bislang zur</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegt keine schriftliche Äußerung der Fachgesellschaften oder AkdÄ vor.</p> <p>Hinsichtlich der Therapieoptionen der primären Myelofibrose, Post-Polycythaemia-Vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose ist die vorliegende Evidenz insgesamt limitiert. Die in der Evidenzsynopse abgebildeten Leitlinien erfüllen nicht gänzlich die methodischen Gütekriterien, welche an die Erstellung von Leitlinien gerichtet werden. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz werden sie jedoch ergänzend herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapie der Anämie zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.</p> <p>Zusammenfassend stellt daher aus Sicht von BMS eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie die derzeit einzige sachgerechte supportive Therapie der Anämie bei Patient:innen mit Myelofibrose dar.</p>	<p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist.</p> <p>Die nicht-medikamentöse Behandlungsoption einer Splenektomie wird insbesondere aufgrund der therapiebedingten Mortalität und Morbidität nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Zur Behandlung einer krankheitsbedingten Splenomegalie oder Symptomen bei vorliegender Myelofibrose wird übereinstimmend in den vorliegenden Leitlinien der Einsatz von Januskinase (JAK)-Inhibitoren empfohlen. Basierend auf den Zulassungen stehen die JAK-Inhibitoren Ruxolitinib, Fedratinib und Momelotinib zur Verfügung.</p> <p>Darüber hinaus wird gemäß den vorliegenden Leitlinien auch Momelotinib empfohlen, was vorliegend das zu bewertende Arzneimittel darstellt. Entsprechend § 6 Nummer 2 Satz 2 AM-NutzenV ist für die zweckmäßige Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Aus diesem Grund kommt Momelotinib nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.</p> <p>Unter Berücksichtigung dessen, dass von dem vorliegenden Anwendungsgebiet sowohl JAK-Inhibitor-naive Patientinnen und</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patienten sowie Ruxolitinib vorbehandelte Patientinnen und Patienten umfasst sind, sieht der G-BA es als sachgerecht an, für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwei Patientenpopulationen zu bilden.</p> <p><u>Zu Patientenpopulation a)</u></p> <p>Laut aktueller Leitlinien wird für zuvor unbehandelte symptomatische Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet einhellig eine Therapie mit den Januskinase (JAK)-Inhibitoren Ruxolitinib oder Fedratinib empfohlen.</p> <p>Mit Beschluss vom 6. November 2014 hat der G-BA für Ruxolitinib, das unabhängig von einer Vorbehandlung mit JAK-Inhibitoren zugelassen ist, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt.</p> <p>Für Fedratinib hat der G-BA mit Beschluss vom 2. September 2021 für Patientinnen und Patienten, die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind, einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. In der zugrundeliegenden Studie wurde Fedratinib gegenüber Placebo verglichen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>In der Gesamtbetrachtung bestimmt der G-BA für Patientenpopulation a) Ruxolitinib oder Fedratinib als zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Diese zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst somit mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.</p> <p><u>Zu Patientenpopulation b)</u></p> <p>Aus den vorliegenden Leitlinienempfehlungen kann abgeleitet werden, dass bei Patientinnen und Patienten, die bereits mit Ruxolitinib vorbehandelt wurden und weiterhin eine Therapieindikation vorweisen, ein Wechsel des JAK-Inhibitors vorgenommen werden soll. Hierfür stehen Fedratinib oder Momelotinib zur Verfügung. Da Momelotinib vorliegend das zu bewertende Arzneimittel darstellt, kommt es nicht als Vergleichstherapie für die Fragestellung der Nutzenbewertung in Betracht.</p> <p>In der erneuten Nutzenbewertung von Fedratinib nach Ablauf der Befristung wurde für die erneut bewertete Patientengruppe b) „Erwachsene mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die mit Ruxolitinib behandelt wurden, zur Behandlung</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome“ ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 21. August 2025). In der zugrundeliegenden Studie wurde Fedratinib gegenüber Best Available Therapy (überwiegend Ruxolitinib, Transfusionen mit roten Blutkörperchen und Hydroxyurea) verglichen.</p> <p>Bei der Patientenpopulation b) wird davon ausgegangen, dass die Vorbehandlung mit Ruxolitinib ausreichend lange erfolgt ist (oder aufgrund von Unverträglichkeiten abgebrochen wurde) und dementsprechend eine weitere Therapie mit Ruxolitinib nicht infrage kommt und ein Therapiewechsel angezeigt ist. Gemäß Ruxolitinib-Fachinformation sollte die Behandlung mit Ruxolitinib fortgesetzt werden, solange der Nutzen das Risiko überwiegt. Dennoch 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. Laut Leitlinien wird vor der definitiven Beurteilung des Ansprechens empfohlen, die Therapie mit Ruxolitinib über mindestens 6 Monate fortzusetzen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung bestimmt der G-BA für Patientenpopulation b) Fedratinib als zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p><u>Weitere Hinweise:</u></p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Ruxolitinib und Fedratinib sind nicht primär bei Vorliegen einer Thrombozytopenie angezeigt. Diesbezüglich sollten Ruxolitinib und Fedratinib laut Fachinformation und den Therapieempfehlungen in Leitlinien erst ab einer Thrombozytenzahl von $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ angewendet werden.</p> <p>Zudem wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass bei den Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine behandlungsbedürftige Anämie vorliegt, welche jedoch einer Behandlung mit JAK-Inhibitoren nicht grundsätzlich entgegensteht. Diesbezüglich wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen einer klinischen Studie sachgerechte supportive Maßnahmen zur Behandlung der moderaten/schweren Anämie durchgeführt werden.</p> <p>Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz stellen Epoetin alfa, Kortikosteroide sowie eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie relevante Optionen zur Behandlung der moderaten/schweren Anämie dar. Darüber hinaus wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen einer klinischen Studie bei Bedarf weitere supportive Maßnahmen zur Behandlung der Splenomegalie und/oder weiterer Symptome durchgeführt werden.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein. Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

Literaturverzeichnis

1. Bristol Myers Squibb. Fachinformation Inrebic® 100 mg Hartkapseln. Stand: Dezember 2025; 2025. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 10.02.2026.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 2177, Momelotinib (Myelofibrose) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand: 28.01.2026; 2026. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9302/2026-02-02_Nutzenbewertung-IQWiG_Momelotinib_D-1259.pdf, aufgerufen am 10.02.2026.
3. Bristol Myers Squibb. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Fedratinib (Inrebic®). Modul 3 A. Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patient:innen mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die mit Ruxolitinib behandelt wurden. Stand: 24.02.2025; 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8502/2025_02_24_Modul3A_Fedratinib.pdf, aufgerufen am 10.02.2026.
4. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Momelotinib (Omjjara®). Modul 3 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. Stand: 31.10.2025; 2025; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9296/2025_10_31_Modul3A_Momelotinib.pdf, aufgerufen am 10.02.2026.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien Myelofibrose; Stand September 2025; 2025. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelofibrose/@@guideline/html/index.html>, aufgerufen am 10.02.2026.

5.4 Stellungnahme des vfa

Datum	23.02.2026
Stellungnahme zu	Momelotinib (Omjjara)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Tobias Herden</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Februar 2026 eine Nutzenbewertung zu Momelotinib (Omjjara) von GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG veröffentlicht.</p> <p>Momelotinib ist unter anderem zugelassen zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit moderater bis schwerer Anämie, die an primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia-Vera-Myelofibrose oder Post-essenzieller-Thrombozythämie-Myelofibrose erkrankt sind. Der G-BA unterteilt in Erwachsene, A) die nicht mit einem JAK-Inhibitor vorbehandelt sind, sowie Erwachsene, B) die mit Ruxolitinib behandelt wurden. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA für A) Ruxolitinib oder Fedratinib sowie B) Fedratinib fest. Für beide Patientengruppen sieht der G-BA den Zusatznutzen als nicht belegt an. Für Patientengruppe A) ergäben sich laut IQWiG aus der herangezogenen randomisierten kontrollierten Studie positive sowie negative Effekte. Kritisch anzumerken ist dabei, dass eine Reihe an Endpunkten (so zum Milz- und Symptomansprechen) vom IQWiG nicht berücksichtigt wurden. Für B) sei die zVT nicht umgesetzt worden. Der Hersteller beansprucht für beide Patientengruppen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens, verbunden mit einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome, wird als patientenrelevant erachtet.</p> <p>Anhand der Studie SIMPLIFY-1 lagen bezüglich der Symptomatik keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Morbidität</p> <p>Symptomatik mittels Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF)</p> <p>Die Symptomatik wurde in der Studie SIMPLIFY-1 anhand des MPN-SAF zu Baseline und anschließend in einem 4-Wochen Rhythmus erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier post hoc Auswertungen zur Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 vor. Dabei handelt es sich um post hoc Responderanalysen sowohl zur Verbesserung des Gesamtscores als auch zur Verbesserung der einzelnen 17 Items zur Symptomatik. Da die Bildung eines Gesamtscores über alle 27 Items (17 Einzelitems des MPN-SAF, Gesamt-Lebensqualität und 9 Items zum Brief Fatigue Inventory) des MPN-SAF in der Validierung des Fragebogens nicht beschrieben ist, werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Items zu Myelofibrose-assoziierten Symptomen und zur globalen gesundheitsbezogenen Lebensqualität einzeln dargestellt und herangezogen. Darüber hinaus stellt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Auswertungen zu einer modifizierten Version des MPN-SAF TSS (Total Symptom Score) dar. Die vorgelegte Version weicht von der validierten Version des Fragebogens ab und aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers geht nicht hervor, auf welcher Basis die Items in der modifizierten Version ausgewählt wurden. Daher werden die Auswertungen zum MPN-SAF TSS in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei den einzelnen Items der MPN-SAF zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Brief Fatigue Inventory (BFI)</p> <p>Das Symptom „Fatigue“ wurde in der Studie SIMPLIFY-1 anhand des BFI erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier jeweils Auswertungen zur Verbesserung sowie zur Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 vor, jeweils unter Verwendung des BFI-Gesamtscores sowie der Subdomänen Fatigue-Score und Interferenz-Score.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Auswertungen zur Verbesserung des Gesamtscores zu Woche 24 herangezogen, da eine Behandlung mit Momelotinib prinzipiell eine Verbesserung der Symptomatik bewirken kann.</p> <p>Es zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Symptomatik mittels Patient Global Impression of Change (PGIC)</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Responderanalysen zu jeglicher Verbesserung („sehr stark verbessert“ bis „leicht verbessert“) und jeglicher Verschlechterung („leicht verschlechtert“ bis „sehr stark verschlechtert“) zu Woche 24 vor.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Auswertungen zur Verbesserung zu Woche 24 herangezogen, da eine Behandlung mit Momelotinib prinzipiell eine Verbesserung der Symptomatik bewirken kann.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>EQ-5D VAS</p> <p>Der Gesundheitszustand wurde in der Studie SIMPLIFY-1 anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQoL-5-Dimensions (EQ-5D) erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier post hoc jeweils Auswertungen zur Verbesserung sowie zur Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 vor.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Auswertungen zur Verbesserung zu Woche 24 herangezogen.</p> <p>Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen vor.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das Nutzenbewertungsverfahren von Momelotinib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.5 Stellungnahme DGHO, MPN

Datum	23. Februar 2026
Stellungnahme zu	Momelotinib
Stellungnahme von	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie MPN German Study Group

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, MPN German Study Group

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																						
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Momelotinib (Omjjara®) betrifft das dritte neue Arzneimittel und gleichzeitig den dritten JAK-Inhibitor für die Therapie der Myelofibrose, nach Ruxolitinib und Fedratinib. Momelotinib ist zugelassen zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit moderater bis schwerer Anämie, die an primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller Thrombozythämie-Myelofibrose erkrankt sind, und die nicht mit einem Januskinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden. Der G-BA hat aufgrund des Orphan-Drug-Status den Bericht selbst erstellt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Momelotinib</p> <table border="1" data-bbox="165 821 1361 1099"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>keine Vortherapie mit JAK Inhibitoren</td> <td>Ruxolitinib oder Fedratinib</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Vortherapie mit Ruxolitinib</td> <td>Fedratinib</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die ZVT entspricht den Zulassungsbestimmungen. In der Versorgung und der aktuellen Leitlinie beschränken wir die Empfehlung zum Einsatz von Momelotinib auf Pat. mit klinisch symptomatischer, moderater bis schwerer Anämie und Thrombozyten > 25 G/l. 	Subgruppe	ZVT	pU		G-BA		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	keine Vortherapie mit JAK Inhibitoren	Ruxolitinib oder Fedratinib	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-	Vortherapie mit Ruxolitinib	Fedratinib	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
Subgruppe			ZVT	pU		G-BA																	
	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																		
keine Vortherapie mit JAK Inhibitoren	Ruxolitinib oder Fedratinib	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-																		
Vortherapie mit Ruxolitinib	Fedratinib	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-																		

Stellungnehmer: DGHO, MPN German Study Group

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Basis der frühen Nutzenbewertung von Momelotinib sind drei Studien:<ul style="list-style-type: none">- SIMPLIFY-1: Randomisierung 1:1, doppelblind, Erstlinie- SIMPLIFY-2: Randomisierung 2:1, offen, nach JAKi-Vorbehandlung- MOMENTUM: Randomisierung 2:1, doppelblind, nach JAKi-Vorbehandlung• Die frühe Nutzenbewertung beschränkt sich auf die zulassungsrelevanten Subpopulationen von Pat. mit Anämie (Hb <10g/dl) aus den Zulassungsstudien.• In SIMPLIFY-1 führte Momelotinib gegenüber Ruxolitinib innerhalb der 24-wöchigen Laufzeit der Studie zur signifikanten Erhöhung der Rate transfusionsfreier Pat, die Rate wurde fast verdoppelt. Momelotinib führte nicht zu einer erhöhten Rate des Milzansprechens.• In SIMPLIFY-2 führte Momelotinib auch zur Erhöhung der Rate transfusionsfreier Pat., der Unterschied war aber nicht statistisch signifikant.• In MOMENTUM führte Momelotinib gegenüber Danazol zur signifikanten Erhöhung der Rate transfusionsfreier Pat, zur stärkeren Verbesserung des Total Symptom Score und weiterer Parameter der Lebensqualität.• Die häufigsten Nebenwirkungen sind hämatologisch und gastrointestinal. Zu beachten ist eine verzögert auftretende, periphere Polyneuropathie. <p>Momelotinib ist ein weiterer, wirksamer JAK-Inhibitor mit einem zusätzlichen Wirkmechanismus. Wir sehen den Stellenwert in der Erstlinie vor allem bei Pat. mit symptomatischer und/oder transfusionsbedürftiger Anämie sowie in der Zweitlinie nach JAKi-Vortherapie. In dieser Situation sind insbesondere bei Pat., welche für eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, nur begrenzte Therapiemöglichkeiten vorhanden.</p>	

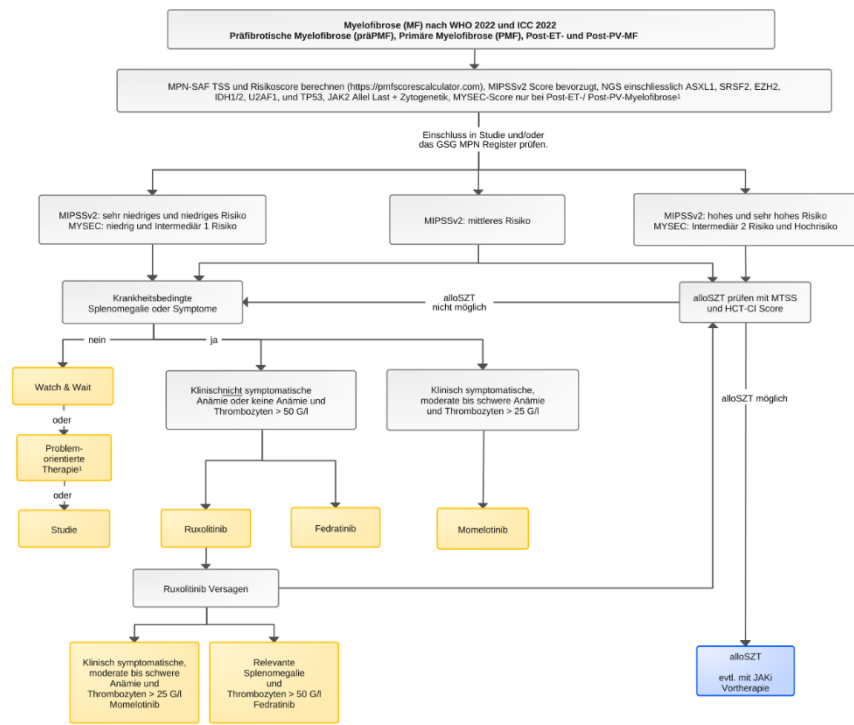
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Einleitung</p> <p>Die Myelofibrose ist eine seltene klonale Erkrankung der pluripotenten hämatopoetischen Stamm- und Progenitorzellen [1]. Charakteristisch ist die abnorme Proliferation der Hämatopoese, verbunden mit einer pathologisch gesteigerten Faserbildung im Knochenmark, was durch eine Dysregulation des JAK2-Signalwegs verursacht wird. Die Myelofibrose kann entweder de novo als primäre Myelofibrose (PMF) oder sekundär aus einer Polycythaemia Vera (PV) oder einer essentiellen Thrombozythämie (ET) als sogenannte post-PV- (post-PV-MF) bzw. post-ET-Myelofibrose (post-ET-MF) entstehen, die auch als sekundäre Myelofibrosen bezeichnet werden. Bereits in der WHO-Klassifikation 2016 wurde die präfibrotische (präPMF) neben der „klassischen“ fibrotischen („overt fibrotic“) primären Myelofibrose (PMF) als neue Subentität der PMF definiert. Charakteristisch für die präPMF ist eine initiale Thrombozytose, wohingegen bei der PMF häufig schon zu Beginn eine Anämie vorliegt. Eine Splenomegalie ist bei Diagnose der ‚overt fibrotic‘ PMF häufiger nachweisbar als bei präPMF. Die letzte Aktualisierung der WHO-Klassifikation erfolgte im Jahr 2022 ohne signifikante Änderungen bei PMF und präPMF [2, 3].</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Das mediane Alter bei Diagnose der primären Myelofibrose liegt in großen europäischen und US-Registerdaten bei ca. 65–70 Jahren. In populationsbasierten Registern liegt das Medianalter teilweise sogar bei 70–72 Jahren. Ein erheblicher Anteil der Patienten ist >70 Jahre, viele >75 Jahre.</p> <p>Bei overt fibrotic PMF besteht bei Diagnosestellung bei etwa 35–50 % der Patienten bereits eine Anämie. In fortgeschrittenen Stadien steigt der Anteil deutlich an. Im Krankheitsverlauf entwickeln bis zu 60–80 % der Patienten eine klinisch relevante Anämie. Transfusionsabhängigkeit entwickelt sich bei einem relevanten Teil der Patienten im Verlauf (je nach Risikokategorie 20–40 %). Wichtig ist zu beachten, dass die Anämie nicht nur ein Symptom ist, sondern ein unabhängiger negativer Prognosefaktor (DIPSS berücksichtigt Hb <10 g/dl).</p> <p>Zur Einschätzung der Prognose gewinnen darüber hinaus zytogenetische und molekulargenetische Parameter zunehmend an Bedeutung. Die einzige potentiell kurative Therapie ist die allogene</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, MPN German Study Group

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stammzelltransplantation. Sie ist in der Regel bei geeigneten Pat. mit ungünstiger Prognose, d.h. Intermediärrisiko 2 bzw. Hochrisiko, indiziert [4]. Für die symptomatische Therapie stehen unterschiedliche medikamentöse Optionen sowie die lokale Behandlung der Splenomegalie zur Verfügung. In den letzten Jahren hat sich die gezielte orale Therapie mit dem JAK1- und JAK2-Inhibitor Ruxolitinib zu einer fest etablierten Therapie der Myelofibrose entwickelt [5, 6]. Die Analysen der Überlebenszeit der zusammen ausgewerteten Zulassungsstudien COMFORT-I und II zeigten eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Gleichzeitig beeinflusst Ruxolitinib die MF-assoziierte Morbidität durch Linderung von Symptomen und Reduktion der Splenomegalie.</p> <p>Seit Februar 2020 ist auch Fedratinib, ein JAK2- und FLT3-Inhibitor, in der EU zugelassen. In den Zulassungsstudien führte Fedratinib bei nicht-vorbehandelten Pat. im Vergleich zu Placebo zur Reduktion der Milzgröße und zur Reduktion MF-assoziiierter Symptome, bei vorbehandelten Pat. im intraindividuellen Vergleich ebenfalls zur Reduktion der Milzgröße und zur klinisch relevanten Linderung von belastenden Symptomen [7, 8].</p> <p>Zu den häufigsten Todesursachen der PMF gehören die Transformation in eine akute myeloische Leukämie, kardiovaskuläre Erkrankungen und Infektionen.</p> <p>Ein Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p>Abbildung 1: Therapiestruktur von Primärer Myelofibrose (PMF), Post-ET- oder Post-PV-Myelofibrose [1]</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---

Therapiealgorithmus der Myelofibrose (MF)



Legende:
 NGS: Next generation sequencing, HCT CI: Hematopoietic Cell Transplant-Comorbidity Index, alloSCT: allogene Stammzelltransplantation, JAKi: JAK Inhibitor
¹Problemorientierte Therapie: Erythropoetin, Erythrozytentransfusion, Hydroxyurea, (Peg-)Interferon, Steroide, Androgene oder Imide. AlloSCT: allogene Stammzelltransplantation,

Stellungnehmer: DGHO, MPN German Study Group

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
<p>Momelotinib ist ein niedermolekularer JAK1-, JAK2- und ACVR1-Inhibitor. Daten zur Wirksamkeit in Phase-III-Studien sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Momelotinib bei der Myelofibrose: zulassungsrelevante Subpopulationen</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Risiko- gruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Method e</th> <th>N¹</th> <th>Milzansprec hen²</th> <th>MFSAF- TSS³</th> <th>Transfusio nsfreiheit⁴</th> <th>ÜL⁵ (HR⁶)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SIMPLIFY- 1 [9], Dossier</td> <td>keine JAKi- ⁷ Vorbehandl ung, Hb <10g/dl</td> <td>Ruxolitini b</td> <td>Momelo tinib</td> <td>180</td> <td>33,0 vs 31,4⁸ n. s.¹¹</td> <td></td> <td>20,2 vs 38,4 p = 0,001</td> <td>n.e. vs n.e.⁹ 6,04¹⁰ p = 0,080</td> </tr> <tr> <td>SIMPLIFY- 2 [10], Dossier</td> <td>JAKi- Vorbehandl ung mit NW, Hb <10g/dl</td> <td>Bestverfü gbare Therapie</td> <td>Momelo tinib</td> <td>105</td> <td>5,1 vs 9,1 n. s.</td> <td></td> <td>10,3 vs 18,2 p = 0,12</td> <td>n.e. vs n.e. 0,46 p = 0,29</td> </tr> <tr> <td>MOMENTU M [11], Dossier</td> <td>JAKi- Vorbehandl ung, Anämie</td> <td>Danazol</td> <td>Momelo tinib</td> <td>195</td> <td>3,1 vs 22,3 p = 0,01</td> <td>56,9 vs 70,8 p = 0,001</td> <td>16,9 vs 35,4 p = 0,02</td> <td>n.b. vs n.b. 0,506 p = 0,0719</td> </tr> </tbody> </table>								Studie	Risiko- gruppe	Kontrolle	Neue Method e	N ¹	Milzansprec hen ²	MFSAF- TSS ³	Transfusio nsfreiheit ⁴	ÜL ⁵ (HR ⁶)	SIMPLIFY- 1 [9], Dossier	keine JAKi- ⁷ Vorbehandl ung, Hb <10g/dl	Ruxolitini b	Momelo tinib	180	33,0 vs 31,4 ⁸ n. s. ¹¹		20,2 vs 38,4 p = 0,001	n.e. vs n.e. ⁹ 6,04 ¹⁰ p = 0,080	SIMPLIFY- 2 [10], Dossier	JAKi- Vorbehandl ung mit NW, Hb <10g/dl	Bestverfü gbare Therapie	Momelo tinib	105	5,1 vs 9,1 n. s.		10,3 vs 18,2 p = 0,12	n.e. vs n.e. 0,46 p = 0,29	MOMENTU M [11], Dossier	JAKi- Vorbehandl ung, Anämie	Danazol	Momelo tinib	195	3,1 vs 22,3 p = 0,01	56,9 vs 70,8 p = 0,001	16,9 vs 35,4 p = 0,02	n.b. vs n.b. 0,506 p = 0,0719	
Studie	Risiko- gruppe	Kontrolle	Neue Method e	N ¹	Milzansprec hen ²	MFSAF- TSS ³	Transfusio nsfreiheit ⁴	ÜL ⁵ (HR ⁶)																																				
SIMPLIFY- 1 [9], Dossier	keine JAKi- ⁷ Vorbehandl ung, Hb <10g/dl	Ruxolitini b	Momelo tinib	180	33,0 vs 31,4 ⁸ n. s. ¹¹		20,2 vs 38,4 p = 0,001	n.e. vs n.e. ⁹ 6,04 ¹⁰ p = 0,080																																				
SIMPLIFY- 2 [10], Dossier	JAKi- Vorbehandl ung mit NW, Hb <10g/dl	Bestverfü gbare Therapie	Momelo tinib	105	5,1 vs 9,1 n. s.		10,3 vs 18,2 p = 0,12	n.e. vs n.e. 0,46 p = 0,29																																				
MOMENTU M [11], Dossier	JAKi- Vorbehandl ung, Anämie	Danazol	Momelo tinib	195	3,1 vs 22,3 p = 0,01	56,9 vs 70,8 p = 0,001	16,9 vs 35,4 p = 0,02	n.b. vs n.b. 0,506 p = 0,0719																																				
<p>¹ N – Anzahl Pat.; ² Rate der Pat. mit einer Reduktion der Milzgröße $\geq 35\%$, nach 24 Wochen, ³ Myelofibrosis Symptom Assessment Form Version 4.0 Total Symptom Score; ⁴ keine Erythrozytentransfusionen innerhalb von 24 Wochen; Rate in %; ⁵ ÜL – Überlebenszeit; ⁶ HR – Hazard Ratio; ⁷ JAKi – JAK-Inhibitoren; ⁸ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Methode; ⁹</p>																																												

Stellungnehmer: DGHO, MPN German Study Group

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
n. e. – erreicht, n. b. nicht berechenbar; ¹⁰ Hazard Ratio für Neue Therapie ; ¹¹ n. s. - nicht signifikant; Auf der Basis dieser Daten wurde Momelotinib von der FDA im September 2023, von der EMA im Januar 2024 zugelassen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, MPN German Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Mometotinib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die Festlegung der ZVT entspricht den aktuellen Empfehlungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erstlinientherapie: Ruxolitinib oder Fedratinib - nach Ruxolitinib-Vorbehandlung: bestverfügbare Therapie einschl. Fedratinib und Symptom-orientierter Therapie; Danazol wird als Option empfohlen und in Deutschland im Off-Label-Use eingesetzt. 	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung sind die Studien SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2. Darüber hinaus werden die Daten der Studie MOMENTUM im Dossier präsentiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> - SIMPLIFY-1: Randomisierung 1:1, doppelblind, n=432 Pat. - SIMPLIFY-2: Randomisierung 2:1, offen, n= 156 Pat. - MOMENTUM: Randomisierung 2:1, doppelblind, n=195 Pat. <p>Als Zeitrahmen für die randomisierten Studien waren jetzt 24 Wochen festgelegt worden.</p> <p>Im Dossier werden die Daten der mITT-Populationen dargestellt. Daraus ergeben sich folgende Zahlen:</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, MPN German Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> - SIMPLIFY-1: Randomisierung 1:1, doppelblind, n= 180 Pat. - SIMPLIFY-2: Randomisierung 2:1, offen, n= 105 Pat. <p>Deutsche Zentren waren an den Studien beteiligt. Die Daten der Zulassungsstudien wurden in Peer-Review-Journals publiziert [9-12].</p>	
	<p>4. 3. Endpunkte der Zulassungsstudien</p> <p>4. 3. 1. Mortalität - Gesamtüberleben</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit war sekundärer Endpunkt der drei Studien. In keiner Studie zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Milzansprechrage</p> <p>Die Milzansprechrage (= Reduktion des Milzvolumens) war primärer Endpunkt der Zulassungsstudien SIMPLIFY-1 und -2, sekundärer Endpunkt von MOMENTUM. Als Kriterium des Ansprechens war eine Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$ festgelegt worden. Dieses Kriterium ist sinnvoll, da die Milzgröße ein gutes Maß für Aktivität und Progress der PMF ist, und belastende Beschwerden verursachen kann. Es ist identisch u. a. mit dem primären Endpunkt in den Zulassungsstudien zu Fedratinib.</p>	<p>Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens, verbunden mit einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome, wird als patientenrelevant erachtet.</p> <p>Anhand der Studie SIMPLIFY-1 lagen bezüglich der Symptomatik keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.</p>

Stellungnehmer: DGHO, MPN German Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ein signifikanter Unterschied fand sich in MOMENTUM mit 22,3 vs 3,1 % (p=0,01), nicht in den beiden SIMPLIFY-Studien.	
	<p>4. 3. 2. 2. Transfusionsbedarf</p> <p>Die Therapie der Anämie war ein zentrales Anliegen der Studien zu Momelotinib. Hier wurde der Bedarf an Erythrozytenkonzentraten innerhalb der 24wöchigen Laufzeit der Studie erfasst. In SIMPLIFY-1 fand sich in der zulassungsrelevanten Subpopulation der Pat. mit Anämie ein signifikanter Unterschied zugunsten von Momelotinib vs Ruloxitinib mit 38,4 vs 20,2%.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. 2. 3. Symptomatik</p> <p>In den Studien wurden Myelofibrose (MF) - bedingte Symptome mittels des MFSAF-Fragebogens erhoben. Er erfasst MF-charakteristische Symptome wie linksseitige Oberbauchschmerzen, Völlegefühl, Nachtschweiß, Juckreiz, Myalgie oder Knochenschmerzen und fasst sie in einem Summenscore (Total Symptom Score [TSS]) zusammen. In MOMENTUM verbesserte sich die Symptomatik zu Woche 24 in beiden Behandlungsgruppen im Vergleich zum Ausgangsbefund. Der Unterschied war hoch signifikant für den TSS50 mit 25% im Momelotinib und 9% im Danazol-Arm.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																													
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Eine Zusammenstellung aller in den Zulassungsstudien dokumentierten Nebenwirkungen ist in Tabelle 3 zusammengestellt [12].</p> <p><i>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse (nicht-hämatologisch, hämatologisch)</i></p> <table border="1" data-bbox="291 783 1375 1345"> <thead> <tr> <th rowspan="2">AE</th> <th colspan="2">Momelotinib (N = 725), n (%)</th> </tr> <tr> <th>Any-grade AE</th> <th>Grade ≥3 AE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Most common nonhematologic AEs (occurring in ≥10% of patients)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>194 (26.8)</td> <td>19 (2.6)</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>141 (19.4)</td> <td>8 (1.1)</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>127 (17.5)</td> <td>18 (2.5)</td> </tr> <tr> <td>Cough</td> <td>126 (17.4)</td> <td>5 (0.7)</td> </tr> <tr> <td>Dizziness</td> <td>112 (15.4)</td> <td>4 (0.6)</td> </tr> <tr> <td>Abdominal pain</td> <td>102 (14.1)</td> <td>13 (1.8)</td> </tr> <tr> <td>Pyrexia</td> <td>102 (14.1)</td> <td>9 (1.2)</td> </tr> </tbody> </table>	AE	Momelotinib (N = 725), n (%)		Any-grade AE	Grade ≥3 AE	Most common nonhematologic AEs (occurring in ≥10% of patients)			Diarrhea	194 (26.8)	19 (2.6)	Nausea	141 (19.4)	8 (1.1)	Fatigue	127 (17.5)	18 (2.5)	Cough	126 (17.4)	5 (0.7)	Dizziness	112 (15.4)	4 (0.6)	Abdominal pain	102 (14.1)	13 (1.8)	Pyrexia	102 (14.1)	9 (1.2)	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
AE	Momelotinib (N = 725), n (%)																														
	Any-grade AE	Grade ≥3 AE																													
Most common nonhematologic AEs (occurring in ≥10% of patients)																															
Diarrhea	194 (26.8)	19 (2.6)																													
Nausea	141 (19.4)	8 (1.1)																													
Fatigue	127 (17.5)	18 (2.5)																													
Cough	126 (17.4)	5 (0.7)																													
Dizziness	112 (15.4)	4 (0.6)																													
Abdominal pain	102 (14.1)	13 (1.8)																													
Pyrexia	102 (14.1)	9 (1.2)																													

Stellungnehmer: DGHO, MPN German Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Headache	101 (13.9)	6 (0.8)	
	Asthenia	96 (13.2)	8 (1.1)	
	Pruritus	90 (12.4)	5 (0.7)	
	Dyspnea	89 (12.3)	15 (2.1)	
	Peripheral sensory neuropathy	89 (12.3)	5 (0.7)	
	Urinary tract infection	88 (12.1)	18 (2.5)	
	Pneumonia	83 (11.4)	61 (8.4)	
	Constipation	81 (11.2)	1 (0.1)	
	Peripheral edema	75 (10.3)	5 (0.7)	
	Arthralgia	73 (10.1)	2 (0.3)	
	Upper respiratory tract infection	73 (10.1)	3 (0.4)	
	AEs of clinical importance*			
	Infections	402 (55.4)	154 (21.2)	
	Opportunistic infections	40 (5.5)	11 (1.5)	
	Malignancies	97 (13.4)	53 (7.3)	
	AML/malignant transformation	22 (3.0)	22 (3.0)	

Stellungnehmer: DGHO, MPN German Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																
	<table border="1"> <tr> <td>Nonmelanoma skin cancer</td> <td>35 (4.8)</td> <td>4 (0.6)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>MACE</td> <td>57 (7.9)</td> <td>48 (6.6)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Thrombocytopenia</td> <td>181 (25.0)</td> <td>119 (16.4)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Neutropenia</td> <td>49 (6.8)</td> <td>38 (5.2)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Anemia</td> <td>170 (23.4)</td> <td>107 (14.8)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Thromboembolism</td> <td>64 (8.8)</td> <td>39 (5.4)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hemorrhage</td> <td>207 (28.6)</td> <td>49 (6.8)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Peripheral neuropathy</td> <td>107 (14.8)</td> <td>9 (1.2)</td> <td></td> </tr> </table>	Nonmelanoma skin cancer	35 (4.8)	4 (0.6)		MACE	57 (7.9)	48 (6.6)		Thrombocytopenia	181 (25.0)	119 (16.4)		Neutropenia	49 (6.8)	38 (5.2)		Anemia	170 (23.4)	107 (14.8)		Thromboembolism	64 (8.8)	39 (5.4)		Hemorrhage	207 (28.6)	49 (6.8)		Peripheral neuropathy	107 (14.8)	9 (1.2)				
Nonmelanoma skin cancer	35 (4.8)	4 (0.6)																																		
MACE	57 (7.9)	48 (6.6)																																		
Thrombocytopenia	181 (25.0)	119 (16.4)																																		
Neutropenia	49 (6.8)	38 (5.2)																																		
Anemia	170 (23.4)	107 (14.8)																																		
Thromboembolism	64 (8.8)	39 (5.4)																																		
Hemorrhage	207 (28.6)	49 (6.8)																																		
Peripheral neuropathy	107 (14.8)	9 (1.2)																																		
	<p>Im Vordergrund stehen hämatologische und gastrointestinale Nebenwirkungen (Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen). Die Thrombozytopenie-Rate ist geringer als unter Ruxolitinib. Besonders relevant in der Überwachung ist das Risiko einer peripheren Polyneuropathie.</p> <p>4. 3. 2. 5. Weitere Daten aus der Versorgung</p> <p>Zur Ergänzung der Datenbasis wurde in Deutschland die Versorgungsstudie ‚Momelotinib in Real-Life – MoReLife‘ durchgeführt [14]. In dieser multizentrischen, retrospektiven Analyse wurde das Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil von Momelotinib in einer Kohorte von 60 MF-Patienten unabhängig von der Vorbehandlung bewertet. Die mediane Behandlungsdauer betrug 12 Wochen. Die Hämoglobin-Werte stiegen bei 84% der Pat., die</p>			Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.																																

Stellungnehmer: DGHO, MPN German Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Thrombozyten bei 67% an. In der Kohorte der transfusionsabhängigen Pat. verbesserte sich der Transfusionsbedarf bei 15 Patienten (39 %), 8 Pat. erreichten die Transfusionsunabhängigkeit (21 %). Die Milzgröße nahm bei 13/53 Pat. (25 %) nach einer medianen Zeit von 6 Wochen ab. Eine klinische Verbesserung wurde bei 24/51 der symptomatischen Pat. (47 %) mit einer medianen Reaktionszeit von 4 Wochen dokumentiert. 5 Pat. brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab (8 %), 6 Pat. aufgrund einer Verschlechterung der klinischen Symptome (10 %). Als zusätzliches Sicherheitssignal trat bei 10/60 Pat. (17 %) ein Anstieg des Kreatinins (CTC^o1-2) auf.</p>	
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG zur Erstlinientherapie ist detailliert. Er sieht einen positiven Effekt von Momelotinib bei den Endpunkten Transfusionsvermeidung und Anämie bei Pat. ≥ 65 Jahre. Dem stehen auf der negativen Seite Anhaltspunkte für einen höheren Schaden beträchtlichen Ausmaßes in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen für die Endpunkte Abbruch wegen UEs und Übelkeit gegenüber. Die Differenzierung nach dem Alter wird in der zusammenfassenden Bewertung nicht aufgegriffen, ist auch medizinisch nicht begründbar.</p>	<p><i>Transfusionsfreiheit</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt aus der Studie SIMPLIFY-1 mehrere Endpunkte zur Transfusionsfreiheit mit unterschiedlichen Operationalisierungen vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für die Transfusionsfreiheit post hoc Auswertungen zum Anteil an Patientinnen und Patienten, die über den gesamten Beobachtungszeitraum der randomisierten kontrollierten Behandlungsphase von 24 Wochen keine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten erhielten, dargestellt.</p>

Stellungnehmer: DGHO, MPN German Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Andere Auswertungen des pharmazeutischen Unternehmers zu transfusionsbezogenen Endpunkten, wie der Transfusionsabhängigkeit, betreffen überwiegend kürzere Zeiträume von 12 bzw. 8 Wochen, sodass diese für die vorliegende Nutzenbewertung als nicht geeignet erachtet werden.</p> <p>Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsunabhängigkeit) stellt grundsätzlich ein relevantes Therapieziel dar. Grundsätzlich kann eine Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen einen patientenrelevanten Endpunkt darstellen.</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet gibt es sowohl Patientinnen und Patienten, die auf regelmäßige Transfusionen angewiesen sind, als auch solche, die keine beziehungsweise nur gelegentliche, supportive Erythrozytentransfusionen bei Anämie-bedingten Symptomen benötigen. Das Merkmal Transfusionsabhängigkeit wurde als Stratifizierungsfaktor für die Randomisierung genutzt,</p>

Stellungnehmer: DGHO, MPN German Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>weshalb in der MITT-Population 51,1 % der Patientinnen und Patienten zu Baseline als transfusionsabhängig eingestuft wurden.</p> <p>Zudem zeigt sich eine geringe mittlere Transfusionslast zu Baseline.</p> <p>Darüber hinaus wurden in den Studienunterlagen keine Kriterien präspezifiziert, wann Bluttransfusionen erfolgen sollten. In der Regel wird die Indikation zu einer Bluttransfusion nicht nur anhand von Laborwerten (zum Beispiel Hämoglobin) gestellt, sondern auch das klinische Gesamtbild berücksichtigt. Angaben zu näheren Kriterien für die Gabe von Transfusionen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht dargelegt. Aus den fehlenden Informationen resultiert die Unsicherheit, inwieweit Transfusionen in den unterschiedlichen Studienzentren unter vergleichbaren Bedingungen verabreicht wurden und ob dies dem deutschen Versorgungskontext entspricht.</p>

Stellungnehmer: DGHO, MPN German Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Aufgrund der voranstehend genannten relevanten Unsicherheiten, werden die Ergebnisse der SIMPLIFY-1 als nicht ausreichend belastbar bewertet, um hieraus einen Zusatznutzen abzuleiten. Die Ergebnisse werden ergänzend dargestellt.
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patientenorientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Momelotinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor.</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 für Momelotinib (Erstlinie): kein Nutzen erfassbar ESMO-MCBS v1.1 für Momelotinib (Zweitlinie): 1</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, MPN German Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6. Kombinationstherapie</p> <p>Momelotinib wird als Monotherapie gegeben.</p>	
	<p>7. Diskussion</p> <p>Momelotinib ist ein wirksamer weiterer JAK-Inhibitor. Der Wirkstoff hat eine längere Geschichte. Schon 2017 wurden die Ergebnisse von SIMPLIFY-1 zum Vergleich gegenüber Ruxolitinib publiziert. In keiner der randomisierten Studien führte Momelotinib im Gesamtkollektiv zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Allerdings zeigen Subgruppen-Analysen einen starken prädiktiven Wert für das Gesamtüberleben bei Pat. mit Reduktion der Milzgröße <u>und</u> Erreichen der Transfusionsfreiheit.</p> <p>Aktuell fokussieren die differentialtherapeutischen Empfehlungen auf die jeweilige Symptomatik der individuellen Pat. Aus den Ergebnissen lassen sich im Einzelnen nachfolgende Indikationen ableiten.</p> <p><u>Stellenwert von Momelotinib im Therapie-Algorithmus</u></p> <p>Hinsichtlich Pat. mit symptomatischer und/oder transfusionsbedürftiger Anämie ist Momelotinib dem Ruxolitinib überlegen. In der SIMPLIFY-1 Studie war nach 24 Wochen die</p>	<p>Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens, verbunden mit einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome, wird als patientenrelevant erachtet.</p> <p>Anhand der Studie SIMPLIFY-1 lagen bezüglich der Symptomatik keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Der Endpunkt Gesamtüberleben war in der Studie SIMPLIFY-1 operationalisiert als Zeitspanne (in Monaten) von der ersten Dosierung in der verblindeten Behandlungsphase bis zum Tod unabhängig von der Todesursache.</p>

Stellungnehmer: DGHO, MPN German Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Rate an Transfusionsfreiheit unter Momelotinib fast doppelt so hoch wie unter Ruxolitinib, dies bei vergleichbarem Milzansprechen, jedoch geringer Symptomverbesserung.</p> <p>In der späteren Therapielinie nach Vorbehandlung mit einem JAKi führte Momelotinib in MOMENTUM zu einer signifikant stärkeren Symptomreduktion und einer Reduktion des Milzvolumens als der Kontrollarm Danazol. Daten eines direkten Vergleichs gegenüber Fedratinib liegen nicht vor.</p> <p>In der späteren Therapielinie nach Vorbehandlung mit einem JAKi führte Momelotinib in MOMENTUM neben einer höheren Transfusionsfreiheit zur stärkeren Symptomreduktion als der Kontrollarm Danazol. Daten eines direkten Vergleichs gegenüber Fedratinib liegen nicht vor.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Wie die anderen JAK-Inhibitoren ist Momelotinib mit belastenden Nebenwirkungen assoziiert. Subjektiv im Vordergrund stehen gastrointestinale Symptome, die effektiv und auch prophylaktisch behandelt werden müssen. Hämatologische Nebenwirkungen betreffen alle drei Zellreihen, allerdings die Thrombozyten und die neutrophilen Granulozyten in geringem Ausmass. Eine Besonderheit ist die verzögert auftretende, periphere Neuropathie. Auf sie muss mit Dosisreduktion und ggf. mit Therapieabbruch reagiert werden. Als zusätzliches Sicherheitssignal aus der deutschen Versorgungsstudie MoReLife ‚Momelotinib in Real-Life‘ ein Anstieg des Kreatinins zu beachten.</p>	<p>Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Symptomatik mittels Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF)</i></p> <p>Die Symptomatik wurde in der Studie SIMPLIFY-1 anhand des MPN-SAF zu Baseline und anschließend in einem 4-Wochen Rhythmus erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier post hoc Auswertungen zur Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 vor. Dabei handelt es sich um post hoc Responderanalysen sowohl zur Verbesserung des Gesamtscores als auch zur Verbesserung der einzelnen 17 Items zur Symptomatik. Da die Bildung eines Gesamtscores über alle 27 Items (17 Einzelitems des MPN-SAF, Gesamt-Lebensqualität und 9 Items zum Brief Fatigue Inventory) des MPN-SAF in der Validierung des Fragebogens nicht beschrieben ist, werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Items zu Myelofibrose-assoziierten Symptomen und zur globalen gesundheitsbezogenen Lebensqualität</p>

Stellungnehmer: DGHO, MPN German Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei der Myelofibrose besteht ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf. Momelotinib bietet eine zusätzliche, wertvolle Therapieoption bei Pat. mit symptomatischer oder transfusionsbedürftiger Anämie.</p>	<p>einzeln dargestellt und herangezogen. Darüber hinaus stellt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Auswertungen zu einer modifizierten Version des MPN-SAF TSS (Total Symptom Score) dar. Die vorgelegte Version weicht von der validierten Version des Fragebogens ab und aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers geht nicht hervor, auf welcher Basis die Items in der modifizierten Version ausgewählt wurden. Daher werden die Auswertungen zum MPN-SAF TSS in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p> <p>Bei den einzelnen Items der MPN-SAF zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Brief Fatigue Inventory (BFI)</i></p> <p>Das Symptom „Fatigue“ wurde in der Studie SIMPLIFY-1 anhand des BFI erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier jeweils Auswertungen zur Verbesserung sowie zur Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 vor, jeweils unter</p>

Stellungnehmer: DGHO, MPN German Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Verwendung des BFI-Gesamtscores sowie der Subdomänen Fatigue-Score und Interferenz-Score.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Auswertungen zur Verbesserung des Gesamtscores zu Woche 24 herangezogen, da eine Behandlung mit Momelotinib prinzipiell eine Verbesserung der Symptomatik bewirken kann.</p> <p>Es zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Symptomatik mittels Patient Global Impression of Change (PGIC)</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Responderanalysen zu jeglicher Verbesserung („sehr stark verbessert“ bis „leicht verbessert“) und jeglicher Verschlechterung („leicht verschlechtert“ bis „sehr stark verschlechtert“) zu Woche 24 vor.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Auswertungen zur Verbesserung zu Woche 24 herangezogen, da eine Behandlung mit Momelotinib prinzipiell eine Verbesserung der Symptomatik bewirken kann.</p>

Stellungnehmer: DGHO, MPN German Study Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>EQ-5D VAS</i></p> <p>Der Gesundheitszustand wurde in der Studie SIMPLIFY-1 anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQoL-5-Dimensions (EQ-5D) erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier post hoc jeweils Auswertungen zur Verbesserung sowie zur Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 vor.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Auswertungen zur Verbesserung zu Woche 24 herangezogen.</p> <p>Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen vor.</p>

Literaturverzeichnis

1. Grießhammer M et al.: Onkopedia DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, September 2025. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/primaere-myelofibrosepmpf/@@guideline/html/index.html>
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al.: International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood 140:1200-1228, 2022. DOI:10.1182/blood.2022015850
3. Khoury JD, Solary E, Abla O et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia 36, 1703-1719, 2022. DOI:10.1038/s41375-022-01613-1
4. Kröger N, Giorgino T, Scott BL, et al.: Impact of allogeneic stem cell transplantation on survival of patients less than 65 years of age with primary myelofibrosis. Blood 125:3347-3350, 2015. DOI:10.1182/blood-2014-10-608315
5. Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, et al.: Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. J Hematol Oncol 10(1):156, 2017. DOI: 10.1186/s13045-017-0527-7.
6. Kvasnicka HM, Thiele J, Bueso-Ramos CE, et al.: Long-term effects of ruxolitinib versus best available therapy on bone marrow fibrosis in patients with myelofibrosis. J Hematol Oncol 11(1):42, 2018. DOI: 10.1186/s13045-018-0585-5.
7. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM et al.: Fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: An updated analysis of the JAKARTA2 study using stringent criteria for ruxolitinib failure. Am J Hematol 95:594-603, 2020. DOI:10.1002/ajh.25777
8. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fedratinib (Myelofibrose) - Gemeinsamer Bundesausschuss (g-ba.de), [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fedratinib \(Myelofibrose\) - Gemeinsamer Bundesausschuss \(g-ba.de\)](#)
9. Mesa RA, Kiladjan JJ, Catalano JV et al.: SIMPLIFY-1: A Phase III Randomized Trial of Momelotinib Versus Ruxolitinib in Janus Kinase Inhibitor-Naïve Patients With Myelofibrosis. J Clin Oncol 35:3844-3850, 2017. DOI: [10.1200/JCO.2017.73.4418](#)
10. Harrison CN, Vannucchi AM, Platzbecker U et al.: Momelotinib versus best available therapy in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (SIMPLIFY 2): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Haemat 5:E73-E81, 2018. DOI: [10.1016/S2352-3026\(17\)30237-5](#)
11. Verstovsek S, Gerds AT, Vannucchi AM et al.: Momelotinib versus danazol in symptomatic patients with anaemia and myelofibrosis (MOMENTUM): results from an international, double-blind, randomised, controlled, phase 3 study. Lancet 401:269-280, 2023. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02036-0
12. Verstovsek S, Mesa R, Gupta V et al.: Momelotinib long-term safety and survival in myelofibrosis: integrated analysis of phase 3 randomized controlled trials. Blood Adv 7:3582-3591, 2023. DOI: [10.1182/bloodadvances.2022009311](#)
13. Palandri F, Schaap M, R Jerome, et al. IMPACT OF DUAL SPLEEN RESPONSE AND TRANSFUSION INDEPENDENCE ON SURVIVAL IN JAK INHIBITOR-NAIVE PATIENTS WITH MYELOFIBROSIS AND ANEMIA TREATED WITH MOMELOTINIB: A SUBGROUP ANALYSIS OF SIMPLIFY-1. EHA Library. 06/14/2025; 4160904; PS1829.
14. Jilg S, Schwaab J, Sockel K, et al: MoReLife - real-life data support the potential of momelotinib as a safe and effective treatment option for cytopenic myelofibrosis patients. Ann Hematol. 2024 Oct;103(10):4065-4077. DOI:10.1007/s00277-024-05908-4-

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Momelotinib

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 9. März 2026

von 11.16 Uhr bis 12:03 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Krammer

Frau Dr. Iwamoto

Frau Gleißner

Frau Simang

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Petrides

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Heuberger

Frau Vogelmann

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

Frau Pohl

Herr Reimann

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

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 11:16 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir fahren mit den Anhörungen am heutigen Tag fort, jetzt Momelotinib zur Behandlung der Myelofibrose. Wir haben es hier mit einem Orphan zu tun, das die 30-Millionen-Euro-Grenze überschritten hat, und deshalb ist die Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Januar 2026, fußend auf dem eingereichten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Wir haben schriftliche Stellungnahmen erhalten, zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer GlaxoSmithKline, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie gemeinsam mit der MPN und von Bristol-Myers Squibb, Novartis und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer GlaxoSmithKline müssten anwesend sein Herr Krammer, Frau Dr. Iwamoto, Frau Gleißner und Frau Simang, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Petrides und Herr Professor Dr. Wörmann – ich sehe ihn nicht –, für Novartis Pharma Herr Heuberger und Frau Vogelmann, für Bristol-Myers Squibb Frau Pohl und Herr Reimann sowie für den vfa Herr Herden. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

Frau Gleißner (GSK): Das übernehme ich.

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

Frau Gleißner (GSK): Danke schön. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, hier heute Stellung zu nehmen. Natürlich möchte ich zunächst das GSK-Team kurz vorstellen: Mein Name ist Erika Gleißner, und ich leite den Bereich Market Access Onkologie bei GSK. Gemeinsam mit den Kolleginnen und Kollegen aus Market Access, Herrn Martin Krammer, Biostatistik, Frau Veronika Simang, und Medizin, Frau Claudia Iwamoto, möchte ich heute mit Ihnen die erneute Nutzenbewertung von Momelotinib in der Myelofibrose bei zwei Patientenpopulationen besprechen, nämlich den JAK-Inhibitor-naiven Patienten und den mit Ruxolitinib vorbehandelten Patienten.

Worüber sprechen wir also? In der ersten Nutzenbewertung von Momelotinib hat der G-BA schon für die moderat bis schwer anämische Patientenpopulation aufgrund der gezeigten Milz-, Symptom- und Transfusionsvorteile einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Die Basis für diese Zusatznutzenbewertung war das umfassende klinische Studienprogramm von Momelotinib. Hier liegen sogar drei randomisierte kontrollierte Studien vor.

Die Myelofibrose ist eine seltene, schwerwiegende und für die Patienten hochbelastende Erkrankung. Sie weist im Kern drei Hauptausprägungen auf, nämlich zum einen die Splenomegalie, konstitutionelle Symptome und auch eine progrediente Anämie. Gerade die Anämie stellt für Patienten, die schon moderat bis schwer anämisch sind, ein großes klinisches Problem dar. Nahezu alle dieser Patienten sind im Verlauf ihrer Erkrankung auf Transfusionen angewiesen. Die häufige Folge dieser Transfusionen ist nicht nur ein organisatorisch hoher Aufwand, sondern auch erhebliche Folgekomplikationen und eine sehr ungünstige Gesamtprognose.

Welchen Mehrwert bringt hier Momelotinib? Momelotinib adressiert den bislang ungedeckten medizinischen Bedarf in dieser Indikation, da es die drei Merkmale der Myelofibrose adressieren kann, nämlich Splenomegalie, konstitutionelle Symptome und die Anämie im Besonderen. Dieser Ansatz unterscheidet Momelotinib von den anderen verfügbaren JAK-Inhibitoren. Der Hintergrund hierfür ist der andere Wirkmechanismus von Momelotinib, der ganz spezifisch Effekte auf die Erythropoese hat, und diese zeigen sich auch klinisch in den Transfusionsendpunkten.

Auch das IQWiG erkennt in seiner Bewertung bereits die Vorteile in der Transfusionsvermeidung und in Bezug auf die schwere Anämie an. Ich möchte noch einmal betonen, dass im Anwendungsgebiet eingeschlossene Patienten bereits zu Baseline alle moderat bis schwer anämisch sind, und in dieser Situation ist davon auszugehen, dass für alle Patienten eine relevante Transfusionslast vorliegt. Dies zeigt sich auch in der Studie SIMPLIFY-1. In der bewertungsrelevanten Teilpopulation ist die mittlere Transfusionslast in den letzten zwölf Wochen vor Baseline bei drei Einheiten. Aus diesem Grund ist es für diese klar definierte Patientenpopulation ein wichtiges Therapieziel, die Transfusionen zu vermeiden oder die Anzahl zu reduzieren. Genau hier zeigt Momelotinib konsistente und klinisch relevante Vorteile. In unserem Dossier haben wir verschiedene Operationalisierungen für diese Transfusionsendpunkte ausgewertet und dargestellt. Über die verschiedensten Operationalisierungen hinweg zeigt Momelotinib konsistente, klinisch relevante Vorteile, die aus unserer Sicht einen beträchtlichen Zusatznutzen darstellen.

Welche Relevanz haben diese Vorteile, die wir in den Studien gesehen haben, in der klinischen Versorgung und in der Versorgungsrealität? Hier spiegelt sich dieser Zusatznutzen bereits deutlich in der Versorgungspraxis wider. Momelotinib hat sich für die moderat bis schwer anämischen Patienten seit Marktverfügbarkeit als Therapiestandard entwickelt. Das kann man sehr schön an dem letzten Update der Leitlinie sehen; denn hier ist Momelotinib als einzige Therapieoption für genau diese Patientenpopulation explizit empfohlen.

Zusammenfassend möchten wir heute darlegen, dass Momelotinib einen klaren patientenrelevanten Zusatznutzen bietet, der sich neben der Wirksamkeit auf krankheitsbedingte Symptome und Splenomegalie vor allem in konsistenten und klinisch bedeutsamen Transfusionsvorteilen zeigt. Momelotinib ist schon der Therapiestandard für Patienten mit moderater und schwerer Anämie, und wir sind davon überzeugt, dass diese Aspekte auch in der Nutzenbewertung angemessen berücksichtigt werden sollten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Gleißner, für diese Einführung. – Meine erste Frage richtet sich anknüpfend an das, was Sie gesagt haben, an Herrn Petrides. Welchen Stellenwert, Herr Professor Petrides, haben die Erythropoese-stimulierenden Faktoren nach Ihrer Einschätzung bei den, das hat Frau Gleißner gesagt, Januskinase-Inhibitor-naiven Erwachsenen mit Myelofibrose bei krankheitsbedingter Splenomegalie oder, und darauf ist sie eingegangen, Symptomen mit moderater bis schwerer Anämie? Ist es so, dass man hier deutlich die Wirkungen sieht, die Frau Gleißner adressiert hat? Wie beurteilen Sie das aus klinischer Sicht? – Das Mikrofon ist aus, Herr Professor Petrides.

Herr Prof. Dr. Petrides (DGHO): Hören Sie mich jetzt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, sehr gut.

Herr Prof. Dr. Petrides (DGHO): Die Vorrednerin hat sich auf die randomisierten klinischen Studien SIMPLIFY bezogen, die zur Zulassung der Substanz geführt haben. Wir haben auf der anderen Seite weltweit die erste Real-Life-Studie, nicht Studie, sondern Analyse in Deutschland durchgeführt, in der insgesamt 64 Patienten von 92 insgesamt, die im Rahmen eines Compassionate-Use-Programmes von GSK behandelt werden konnten, analysiert wurden. Bereits in dieser Real-Life-Analyse haben wir zeigen können, dass die Patienten, die an einer transfusionsnotwendigen Anämie leiden, besonders von dem Einsatz von

Momelotinib profitieren. Das ist die wesentliche Schlussfolgerung unserer Analyse, mit einer doch relativ großen Zahl an Patienten gewesen, die sich jetzt in der klinischen Praxis absolut bestätigt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Petrides. – Jetzt habe ich Frau Teupen von der PatV und Frau Wilden vom GKV-SV. Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Wir haben zwei Fragen an die Experten und den pharmazeutischen Unternehmer zum Endpunkt Transfusionsvermeidung. Gibt es hier eine Effektmodifikation Alter? Vielleicht können Sie dazu etwas sagen, wie Sie das aus Ihrer praktischen Erfahrung sehen. Zur Kritik vom IQWiG an den zusätzlichen Analysen zur Transfusionsunabhängigkeit, dass diese nur zur Woche 12 erhoben wurden, an den pharmazeutischen Unternehmer die Frage: Haben Sie weitere Daten zu 24 Wochen? Das waren die beiden Fragen an die Experten zur Begründung für einen möglichen Alterseffekt oder ob das eher eine andere klinische Ursache hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Teupen. – Herr Petrides, bitte.

Herr Prof. Dr. Petrides (DGHO): Wir haben unsere Analyse nicht fortgeführt. Deshalb muss ich die Frage an den pharmazeutischen Hersteller weiterleiten, ob es zum Beispiel im Rahmen eines Registers Registeranalysen gibt, mit denen man diese Fragen beantworten kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Petrides. – Der pU war ohnehin im zweiten Teil gefragt. Herr Krammer, bitte.

Herr Krammer (GSK): Zu dem ersten Punkt, der festgestellten Altersabhängigkeit der Vorteile im Endpunkt Transfusionsvermeidung: Da ist es so, dass das aus unserer Sicht klar als Zufallsbefund zu werten ist. Warum? Für die Studie SIMPLIFY-1 allein, wir hatten drei Studien dargestellt, war es so, dass wir 61 Interaktionstests im Dossier für dieses Merkmal Alter allein durchgeführt haben. Und von diesen 61 Tests war nur für diesen einen einzigen Endpunkt der Transfusionsvermeidung eine statistische Signifikanz beim Interaktionsterm sichtbar. Das heißt, bei allen anderen Endpunkten, auch bei allen anderen transfusionsbezogenen Analysen, die wir durchgeführt haben, war ein solcher Effekt nicht sichtbar. Deshalb ist es ein Zufallsbefund.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Krammer. – Zu dem zweiten Teil, zur Kritik des IQWiG, den hatte Frau Teupen auch adressiert, Woche 12, Woche 24, auch wieder Herr Krammer.

Herr Krammer (GSK): Zuerst ist es wichtig, festzuhalten, dass die 24 Wochen Studiendauer auch vom IQWiG und G-BA als langfristiger Therapieeffekt anerkannt werden. Über dieses halbe Jahr konnte in der Studie SIMPLIFY-1 beispielsweise gezeigt werden, dass der Anteil der Patienten, die eine Transfusionsvermeidung erreichen, also keine einzige Transfusionseinheit in einem halben Jahr erhalten, unter Momelotinib im Vergleich zu Ruxolitinib verdoppelt wird. Dementsprechend ist hier aus unserer Sicht eine langfristige Beobachtung durch die Studiendauer gegeben, die sich, wenn man sich die Open-Label-Phase weiter anschaut, bei den Patienten zeigt, die Momelotinib und danach Momelotinib erhalten, dass dieser Effekt dort über die 24-Wochen-Studiendauer hinaus erhalten bleibt, wobei das dann keine vergleichenden Daten mehr sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Krammer. – Frau Teupen, Nachfrage oder ist es okay?

Frau Teupen: Die Daten liegen für Woche 24 vor? Ich kann nur sehen, dass es im Dossier steht. Darin steht, dass es nur Auswertungen zu Woche 12 und 8 gibt. Ich wollte es nur verstehen.

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

Herr Krammer (GSK): Genau. Die Daten liegen für 24 Wochen vor, und so haben wir sie auch primär im Dossier dargestellt. Das ist die anerkannte Operationalisierung. Da zeigen wir über

verschiedenste Transfusionsendpunkte die ganz klaren Vorteile für Momelotinib bei weniger Transfusionen, die von den Patienten gebraucht werden.

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

Frau Teupen: Das schauen wir uns noch einmal an. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Wilden vom GKV-SV, bitte. – Sie sind noch stumm, Frau Wilden. Immer noch. Das Mikro scheint kaputt zu sein. Es war gerade grün, aber man hört nichts. Wir warten noch eine Sekunde. – Dann nehmen wir Frau Krumbiegel dazwischen. Bitte.

Frau Dr. Krumbiegel: Unsere erste Frage geht auch an den klinischen Experten. Wir interessieren uns dafür, wie sich der Stellenwert von Momelotinib zu den weiteren zugelassenen JAK-Inhibitoren seit der Zulassung von Momelotinib in der deutschen Versorgung etabliert hat.

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

Herr Prof. Dr. Petrides (DGHO): Ich glaube, der Fokus lag zunächst auf der Vermeidung von Transfusionen, bedingt durch den mehr oder minder zufällig entdeckten zusätzlichen Effekt auf die Eisen-Utilisation. Zwischenzeitlich gibt es aber eine Reihe von Erfahrungen, auch in der eigenen Praxis, die dafür sprechen, dass auch die Splenomegalie bei Vorbehandlung mit anderen JAK-Inhibitoren noch gut auf den Einsatz von Momelotinib anspricht. Ich glaube, das ist ein wesentlicher Aspekt, weil man häufig in der Klinik mit dem Problem konfrontiert ist, dass die Patienten lange unter der Therapie mit Ruxolitinib zum Beispiel standen und dass sich dann eine zunehmende Splenomegalie trotz der Behandlung entwickelt oder ein Wiederauftreten einer Milzvergrößerung, und da zeigen doch Beobachtungen der jüngeren Vergangenheit, dass Momelotinib in der Zweitlinie bei vielen Patienten zu einer erneuten deutlichen Reduktion des Milzvolumens führt. Ich glaube, das ist ein wesentlicher Aspekt, den es zu berücksichtigen gilt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Petrides. – Frau Wilden hat sich gemeldet.

Frau Wilden: Ja, vielen Dank, und es tut mir leid wegen der Tonproblematik vorhin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Kein Problem. Wenn diese Woche nichts Schlimmeres passiert, sind wir glücklich.

Frau Wilden: Wunderbar. Wir würden gern von den Klinikern erfahren, wann genau ein Therapiewechsel von Ruxolitinib bzw. Fedratinib auf Momelotinib angezeigt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Petrides, bitte.

Herr Prof. Dr. Petrides (DGHO): Das Augenmerk liegt auch auf der Frage, ob die Splenomegalie Symptome verursacht. Das ist bei vielen Patienten nicht der Fall. Wenn es zu einer symptomatischen Wiederzunahme der Milzvergrößerung kommt und das erste ist sozusagen, wenn unter einer Vorbehandlung mit Ruxolitinib eine Anämie auftritt, die entweder symptomatisch ist, das muss nicht gleich transfusionspflichtig sein, wir sind da in den letzten Jahren etwas kritischer geworden, dass wir uns nicht allein am Hämoglobinwert orientieren, sondern auch an die Komorbidität und das gesamte Befinden des Patienten denken, wenn es zu einer symptomatischen oder transfusionspflichtigen Anämie kommt, dann setze ich im klinischen Alltag von Ruxolitinib auf Momelotinib um.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Petrides. – Frau Wilden, bitte.

Frau Wilden: Vielen Dank dafür. Unsere letzte Frage richtet sich darauf, welche Patientinnen und Patienten jetzt initial mit Momelotinib behandelt werden.

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

Herr Prof. Dr. Petrides (DGHO): Wenn ein Patient eine Splenomegalie hat, dann ist es eigentlich keine Art der Indikation, das Momelotinib dem Ruxolitinib vorzuziehen. Wenn sich allerdings schon eine Anämie entwickelt, oft ist es eine Entwicklung, das sind dynamische Vorgänge im klinischen Alltag, es passiert nichts von jetzt auf sofort, sondern der Hb-Wert fällt von 10 auf 9,2, auf 8,5. Das wäre für mich ein Anlass, von einem JAK2-Inhibitor auf einen anderen zu wechseln, vor allem auf einen, der auf die Eisen-Utilisation wirkt. Offenbar liegt dann eine zunehmende Störung der Eisenverwertung im Knochenmark vor, sodass nicht mehr genug Hämoglobin produziert werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Petrides. – Frau Wilden, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Wilden: Vielen Dank für die Ausführungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Broicher von der KBV, bitte.

Herr Broicher: Ich habe auch eine Frage an Professor Petrides, und zwar sehen wir in der SIMPLIFY-1-Studie relativ viele Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse. Meine Frage ist: Ist das etwas, das Sie nach wie vor in der klinischen Praxis sehen? Oder sind Sie mit ein paar Jahren Erfahrung in der Lage, dem Herr zu werden? Dann hätte ich noch in dieselbe Richtung eine Frage. Sie haben Ihre RWE-Studie erwähnt. Die haben Sie auch in der schriftlichen Stellungnahme angesprochen. Da schreiben Sie, dass die mittlere Behandlungsdauer unter Momelotinib zwölf Wochen beträgt. Entspricht das Ihren klinischen Erfahrungen? Ist der Wert echt? Oder bestätigt sich das in der Praxis?

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

Herr Prof. Dr. Petrides (DGHO): Wir mussten – Frau Dr. Jilg und die vielen anderen Kollegen, 16 waren es insgesamt, die an der Auswertung der Daten teilgenommen haben – einen bestimmten Zeitraum wählen, vor allem, um die Daten schnell zu generieren und in einem vernünftigen Zeitraum zusammenstellen zu können. Deshalb ist es die Zwölf-Wochen-Periode. Das, was wir dort beobachtet haben, hat sich eigentlich im klinischen Alltag bei längerer, bei chronischer Anwendung der Substanz bestätigt, dass man zum Beispiel auf Nierenfunktionsstörungen, was wir in unserer Analyse besonders hervorgehoben hatten, achten muss. Manche Patienten entwickeln auch eine Transaminitis. Da gilt es, durch regelmäßige Kontrollen, die durchgeführt werden, darauf zu reagieren und gegebenenfalls die Medikationen für kurze Zeit zu unterbrechen oder die Dosis zu reduzieren. Da ist das Geschick des Therapeuten oder der Therapeutin gefragt, um auf Nebenwirkungen, die auftreten können, entsprechend zu reagieren. Aber aus eigener Praxis kann ich mich in der jüngeren Vergangenheit an keinen Fall erinnern, wo wir wegen einer Nebenwirkung die Therapie abbrechen mussten. Aber ich bin für das Gesamtkollektiv nicht repräsentativ.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Petrides. – Herr Broicher, bitte.

Herr Broicher: Vielleicht noch einmal zu diesen zwölf Wochen aus der Studie: In dieser Studie war dann eine Behandlungsdauer von zwölf Wochen vorgesehen? Ich hatte das jetzt so verstanden, dass es eine nicht interventionelle Studie ist und dabei herausgekommen ist, dass im Mittel die Substanz zwölf Wochen angewendet wird.

Herr Prof. Dr. Petrides (DGHO): Nein. Die Substanz ist länger angewendet worden, nur ist das Problem bei einem Härtefallprogramm, dass der Beginn der Behandlung beim einzelnen Patienten davon abhängt, wann der Behandler oder die Behandlerin den Antrag beim Hersteller gestellt hat, wann die Substanz dann in der Praxis oder im Krankenhaus eintrifft und die Behandlung beginnen kann. Während so einer longitudinalen Analyse, es ist keine Studie, sondern es war eine retrospektive Analyse, fangen die einen im Januar und die anderen im März und die dritten im Juni an, und deshalb haben wir gesagt, wie sieht die Situation nach zwölf Wochen Behandlung aus. Bei dem einen, der im Januar beginnt, sind die zwölf Wochen

im April abgeschlossen oder bei jemandem, der im April beginnt, im Juli. Die fangen nicht alle gleich bei null an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Broicher, bitte.

Herr Broicher: Dann habe ich das falsch verstanden. Ich hätte noch eine andere Frage, wenn ich sie stellen darf.

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

Herr Broicher: Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung angemerkt, dass eine Unsicherheit in Bezug auf die Beurteilung der Transfusionsfreiheit darin besteht, dass es unter der Ruxolitinib-Behandlung einen Anstieg der Transfusionslast gibt, der danach wieder abfällt, wohingegen im Momelotinib-Arm das einfach abwärts geht. Herr Professor Petrides, könnten Sie dazu etwas sagen? Ist das eine normale Beobachtung, dass das unter Ruxolitinib erst hochgeht? Die Substanz soll auch Anämien als Nebenwirkung verursachen.

Herr Prof. Dr. Petrides (DGHO): Das wissen wir eigentlich schon seit der Einführung der Substanz in die klinische Praxis, dass unter Ruxolitinib initial Hämoglobinabfälle oder Erythrozytenabfälle auftreten können, und darauf wurde auch immer wieder explizit hingewiesen, weil es bei manchen Therapeuten möglicherweise zu einem vorzeitigen Abbruch der Therapie geführt hat. Der- oder diejenige hat dann befürchtet, dass der Hämoglobinwert noch weiter abfällt. Zwischenzeitlich hat sich aber gezeigt, dass es in den vielen Jahren, solange die Substanz verfügbar ist, Sinn macht, dass man da nur durchhalten muss, bis man das Tal durchschritten hat, und dann kommt es bei vielen Patienten zu einer Erholung von diesem Hämoglobinabfall, der unter Ruxolitinib zu beobachten ist. Das ist schon sehr lange bekannt, und darauf wird auch immer wieder hingewiesen, dass ein Hämoglobinabfall, ein passagerer Hämoglobinabfall eintreten kann. Es ist also kein Grund, jetzt hektisch die Therapie zu ändern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Broicher, weitere Nachfrage?

Herr Broicher: Frau Müller hätte dazu eine.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann nehme ich Frau Müller. Bitte.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank Herr Petrides. Ich hätte eine Nachfrage zu dem, was Sie eben ausgeführt haben, zu der Frage, dass unter Ruxolitinib zunächst die Häufigkeit der Transfusionen anstieg und später wieder abfiel. Sie haben eben sehr genau ausgeführt, dass das oft eine, so habe ich das verstanden, temporäre Erscheinung ist, diese Anämie, die sich dann wieder bessert, wenn man durchhält, wie Sie das gesagt haben. Vorher hatten Sie auf die Frage von Frau Wilden vom GKV-Spitzenverband nach der Indikation, wo Sie jetzt den Stellenwert von Ruxolitinib sehen, gesagt, unter anderem bei Anämien unter Ruxolitinib. Könnten Sie dazu noch einmal ausführen, in welchen Fällen man versucht, durchzuhalten, bis es wieder besser wird, und in welchen Fällen man eine Umstellung auf Ruxolitinib macht?

Herr Prof. Dr. Petrides (DGHO): Ich beantworte die Frage aus meiner eigenen klinischen Praxis: Wenn ich bei einem Patienten oder einer Patientin mit Myelofibrose mit Ruxolitinib beginne, und ich beobachte unter der initialen Therapie mit Ruxolitinib einen Hb-Abfall, von dem ich vermute, dass er passager ist, dann halte ich durch, um bei der Terminologie zu bleiben. Auf der anderen Seite, wenn ich einen Patienten oder eine Patientin mehrere Jahre mit Ruxolitinib behandle und nach mehrjähriger Behandlung beobachte, dass der Hämoglobinwert abfällt, dann gehe ich nicht mehr von einem passageren Abfall aus, sondern erwäge eine Umstellung auf einen anderen JAK2-Inhibitor, in dem Fall Momelotinib, um Ihre Frage zu beantworten.

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

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank. Es ist mir klargeworden, wenn es eine später auftretende Anämie ist oder Sie sie nicht in den Griff bekommen, dann stellen Sie um.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Jetzt habe ich Frau Djuric und Herrn Kranz vom IQWiG. Frau Djuric, bitte.

Frau Djuric: Vielen Dank. Ich ziehe zurück. Herr Broicher hat meine Frage schon gestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kranz, bitte.

Herr Dr. Kranz: Wir haben in unserem Bericht beim Endpunkt Gesamtüberleben angemerkt, dass wir hier einen numerischen Unterschied sehen, und zwar sind im Momelotinib-Arm fünf Patienten verstorben und im Ruxolitinib-Arm nur ein Patient. Der p-Wert liegt dabei 0,08. Zudem sieht man auch in den Kaplan-Meier-Kurven, dass im Interventionsarm noch einige Zensierungen hinzugekommen sind, ausschließlich im Momelotinib-Arm. Da hätte ich zunächst die Frage an den pU, warum so viele Zensierungen im Interventionsarm aufgetreten sind und was mit diesen Patienten passiert ist und in der Folge auch, wie Sie diesen nicht statistisch signifikanten Unterschied, der aber mit fünf gegen ein Ereignis doch auffällig ist, einordnen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kranz. – Frau Dr. Iwamoto, bitte

Frau Dr. Iwamoto (GSK): Ich möchte zuerst zu den numerischen Unterschieden, zu den fünf im Momelotinib-Arm und einem im Ruxolitinib-Arm kurz Stellung beziehen. Insgesamt lässt sich dazu zu sagen, dass es zwischen den zwei Armen, wie Sie schon gesagt haben, keinen statistisch signifikanten Unterschied gibt. Die Prüfarzte haben in der Studie auch keine Kausalität bei beiden Armen insgesamt zur Studienmedikation feststellen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Iwamoto. – Zum zweiten Teil Frau Simang, bitte.

Frau Simang (GSK): Zu den Zensierungsgründen habe ich keine detaillierten Daten vorliegen, aber ich kann mir das so erklären, dass doch mehr Patienten unter Momelotinib die 24-wöchige Doppelblindphase abgebrochen haben und die Patienten daher dort vermehrt zensiert wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kranz, bitte.

Herr Dr. Kranz: Aber ob die Patienten innerhalb der ersten 24 Wochen verstorben sind, das hätten Sie doch in Erfahrung bringen können, anstatt diese Patienten einfach zu zensieren. Dazu haben Sie jetzt keine Angaben, weil das schon ein relevanter Anteil ist. Ich habe die Striche nicht ganz genau gezählt, aber gerade zu Beginn in den ersten drei Monaten sind das schon um die acht bis zehn Zensierungen, würde ich sagen.

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

Frau Simang (GSK): Wie gesagt, ich habe dazu aktuell keine Daten vorliegen, das müssten wir dann noch einmal prüfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kranz, bitte.

Herr Dr. Kranz: Ich nehme das so zur Kenntnis. Es ist gerade bei so einem knapp nicht statistisch signifikanten Ergebnis schon von hoher Relevanz zu wissen, was mit diesen Patienten passiert ist. Wenn einer oder zwei weitere Patienten von denen, die zensiert wurden, potenziell verstorben sind, könnte das Auswirkungen auf die statistische Signifikanz haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kranz. – Ich schaue in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Herr Broicher, KBV, bitte.

Herr Broicher: Ich hätte noch eine Frage, und zwar wurde in der vorangegangenen Nutzenbewertung vom G-BA die Kritik bezüglich der Transfusionsfreiheit geäußert, dass nur

etwa die Hälfte der eingeschlossenen Personen zu Beginn transfusionsabhängig ist. Dazu einmal die Frage an Professor Petrides, ob Sie Unterschiede in der Effektivität bezüglich der Anämie sehen, in Abhängigkeit der Baseline-Last, sozusagen der Schwere der Erkrankung, und an den pharmazeutischen Unternehmer, ob es möglich wäre oder ob Sie Analysen haben, die spezifisch auf die Personen schauen, die zu Beginn transfusionsabhängig sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Petrides, bitte.

Herr Prof. Dr. Petrides (DGHO): Die Frage kann ich leider nicht beantworten. Es ist eine sehr interessante Frage, ob das einen Unterschied macht, weil die Indikation zur Transfusion „relativ weich gestellt“ wurde – in Anführungsstrichen. Wie gesagt, früher hat man hart gesagt, unter 8 wird transfundiert und darüber gibt es keine Transfusion. Inzwischen sind wir da flexibler geworden, weil wir auch die Komorbidität, ob jemand zum Beispiel gleichzeitig eine koronare Herzerkrankung oder andere internistische Probleme hat, beachten. Es wäre schon sehr interessant zu wissen, wenn man die Behandlung bei einem Hb von 7 beginnt, ob das einen Unterschied macht oder ob man die Behandlung bei einem Hämoglobinwert von 9,8 beginnt. Leider haben wir dazu keine Daten. Dazu war, wie gesagt, der Analysezeitraum zu kurz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Petrides.

Herr Prof. Dr. Petrides (DGHO): Deshalb bin ich, wenn ich das noch nachschieben darf, ein Advokat von Phase-IV-Studien, von Registerstudien, mit denen man möglicherweise solche Fragen beantworten kann; denn die Zulassungsstudien sind von eminenter Bedeutung für die Zulassung eines neuen Medikaments für die klinische Praxis und die Kostenübernahme durch die Krankenkassen. Aber entscheidend ist letztendlich, was sich in der täglichen Praxis abspielt. Dazu sammeln wir – das ist eine ganz generelle Kritik – zu wenige Phase-IV-Daten. Ich finde, es wäre viel wichtiger, dass man die Hersteller dazu verpflichtet und damit auch die Anwender, Phase-IV-Daten zu sammeln und die genauso sorgfältig evaluiert wie die Phase-III-Daten. Nun, das war nur in Parenthese ein persönlicher Kommentar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Petrides. – Herr Broicher, zum zweiten Teil bitte.

Herr Broicher: Genau. Der zweite Teil ging an den pharmazeutischen Unternehmer.

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

Herr Krammer (GSK): Zur Transfusionslast zu Baseline ist, glaube ich, wichtig, dass wir uns vor Augen führen, dass wir bei Momelotinib im Anwendungsgebiet von bereits mindestens moderat anämischen Patienten zu Therapiebeginn sprechen. Gerade diese Patienten haben schon eine hohe Transfusionslast bei Baseline, die sich dann in der Regel über den Krankheitsverlauf allein, wie vorhin beschrieben wurde, verschlechtert und wodurch davon ausgegangen werden kann, dass fast alle Patienten im Anwendungsgebiet irgendwann transfusionspflichtig werden. Das sieht man sehr schön an zwei Datenpunkten in der SIMPLIFY-1-Studie, warum die Transfusionslast hoch ist.

Zum einen, wie eingangs erwähnt wurde: Wenn man sich die im Mittel gegebenen Transfusionseinheiten in den zwölf Wochen vor Baseline anschaut, dann waren das in der Studie SIMPLIFY-1 schon drei Einheiten im Mittel. Hier gibt es bei den Patienten schon bei Therapiebeginn einen hohen Transfusionsbedarf. Wenn man dann in die 24 Wochen der Behandlungsdauer und im Speziellen auf Ruxolitinib im Vergleichsarm schaut, dann sieht man, dass es unter Ruxolitinib nur einer von fünf Patienten schafft, für ein halbes Jahr vollständig transfusionsfrei zu bleiben, also vier von fünf Patienten im Ruxolitinib-Arm haben schon in den ersten sechs Monaten Transfusionen gebraucht. – Das zum einen zur Transfusionslast.

Ich glaube, wichtig ist auch zu ergänzen, dass der Endpunkt Transfusionsvermeidung auch für die noch nicht transfusionsbedürftigen Patienten per se patientenrelevant ist. Das wurde vom

G-BA in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren in hämatologischen Verfahren schon so bestätigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Krammer. – Dazu noch Frau Simang und danach Frau Müller mit einer Nachfrage. Frau Simang, bitte.

Frau Simang (GSK): Ich wollte noch zu der angesprochenen Subgruppenanalyse nach Hämoglobinwert zu Baseline ergänzen. Wir haben für den Endpunkt Transfusionsvermeidung für 24 Wochen Subgruppenanalysen diesbezüglich eingereicht. Hier sehen wir sowohl bei den Patienten, die zu Baseline schwer anämisch waren, als auch bei den Patienten, die moderat anämisch zu Baseline waren, dass unter Momelotinib doppelt so viele Patienten diesen positiven Endpunkt erreichen konnten als unter Ruxolitinib. Das heißt, wir sehen hier gleichgerichtete positive Effekte zugunsten von Momelotinib. Es liegt auch keine Effektmodifikation vor. Deshalb sehen wir für diese gesamte bewertungsrelevante Population in dem Endpunkt Transfusionsvermeidung einen beträchtlichen Zusatznutzen von Momelotinib im Vergleich zu Ruxolitinib.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller zum OS Follow-up, bitte. Danach gehe ich zu Herrn Broicher zurück.

Frau Dr. Müller: Inzwischen habe ich auch noch eine Frage zu den Kriterien für eine Transfusionsabhängigkeit. Kann ich die noch kurz stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Dr. Müller: Und danach zum OS. Das war der eigentliche Grund. Herr Petrides, Sie haben dazu ausgeführt, dass man früher klar gesagt hat, ab einem Hb von 8 besteht eine Transfusionsabhängigkeit, also eine Transfusionspflicht. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, werden diese Kriterien jetzt in der klinischen Praxis nicht mehr so scharf gehandhabt, sondern es gibt sozusagen einen Graubereich, der sich an Begleiterkrankungen usw. orientiert. Ist das richtig? Gab es da eine Änderung?

Herr Prof. Dr. Petrides (DGHO): Es gibt Patienten, die einen Hämoglobinwert von 7,2 haben und sehr gut adaptiert sind, weil der Erythrozyt Möglichkeiten hat, sich in seinem internen Stoffwechsel auf einen Sauerstoffmangel umzustellen. Das können manche Patienten, und die können dann relativ gut mit einem Hb von 7,2 leben. Es gibt auch Patienten, die sagen, sie wollen keine Transfusion haben, weil sie mit 7,2 gut leben können. Sie haben zwar eine Dyspnoe, wenn sie in den vierten Stock hochlaufen, aber sonst haben sie eine gute Lebensqualität. Sie wissen auch, dass mit jeder Transfusion ein Risiko verbunden ist, dass noch nicht bekannte Infektüberträger mit übertragen werden, dass es zu allergischen Reaktionen kommen kann. Auf der anderen Seite gibt es, wie gesagt, solche mit 7,2 oder 7,8, die nicht symptomatisch sind, auf der anderen Seite andere Patienten oder Patientinnen, die mit einem Hb-Wert von 9,8 symptomatisch sind, weil sie gleichzeitig eine koronare Herzerkrankung haben, oder was bei Myelofibrose auch einmal vorkommt, einen pulmonalen Hochdruck, also im Sinne einer zunehmenden Lungenfibrose symptomatisch sind. Deshalb agiert man heute nicht nur mit Blick auf den Hämoglobinwert, sondern mit Blick auf den ganzen Patienten. Das macht auch Sinn. Das ist genauso wie bei den Thrombozytosen. Da hat man früher gesagt, die Thrombozytenhöhe wird behandelt. Inzwischen erstellt man ein Risikoprofil für den Beginn einer zytoreduktiven Therapie, und das ist hier glücklicherweise genauso. Man kann nicht dem Patienten sagen, Sie haben einen Hb von 8,6, können aber kaum noch schnaufen, aber ich habe die Vorgabe, dass ich erst ab 7,9 transfundieren kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Petrides. – Frau Müller, die Frage ist klar beantwortet.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. Für mich war wichtig, dass es da eine Änderung gegeben hat, Sie haben es vorhin selber gesagt, weil wir das als wichtiges Kriterium heranziehen. Ich habe noch eine Frage an den pU zu dem, was Herr Kranz vorhin angesprochen hat, diese Zensierung beim OS. Ich will jetzt nicht auf einen numerischen Unterschied abheben, aber genau vor dem

Hintergrund, dass es im Komparatorarm doch relativ wenige Todesfälle gab und wie das aussieht. Wie ist bei Ihnen das Follow-up für das OS gelaufen? Wie haben Sie die bezüglich des Gesamtüberlebens nachbeobachtet, wenn die abgebrochen haben? Es sei denn, die Einwilligung zur Studienteilnahme wurde zurückgezogen, dann kann man kein Follow-up mehr machen. Das ist schon wichtig.

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

Frau Simang (GSK): Ich habe das herausgesucht. Der häufigste Grund dafür, dass die Patienten zensiert wurden, ist, dass der Cut-off-Day, der für diese 24-wöchige RCT-Phase definiert war, erreicht worden ist. Das war also der früheste Tag von denen, also letzte Dosis unter Momelotinib plus 30 Tage oder der Tag vor Start der OLE-Behandlungsphase. Sobald einer dieser beiden Tage erreicht wurde, wurde der Patient für die OS-Analyse in der 24-wöchigen RCT-Phase zensiert. Die Zensierungsgründe sind aber zwischen den beiden Behandlungsarmen gleich verteilt.

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

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Nachfrage. Darf ich, Herr Hecken?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Dr. Müller: Sie haben wie bei einer Safety-Analyse tatsächlich nur 30 Tage nach Abbruch. Dann wurden Sie zensiert, auch wenn Sie noch in der vergleichenden Studienphase waren, oder?

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

Frau Simang (GSK): Genau. Das war in der Studie so präspezifiziert, und so haben wir auch die Analysen für diese vergleichende 24-wöchige RCT-Phase für das Dossier durchgeführt. Danach ging es weiter mit der Beobachtung in der Open-Label-Phase, die nicht mehr vergleichend war.

Frau Dr. Müller: Okay, aber Sie hätten im Prinzip auch spätere Daten, Sie haben die nur nicht herangezogen, oder?

Frau Simang (GSK): Genau. Ich denke, das ist im Anhang zum Dossier. Wir haben auch die Daten der Open-Label-Phase eingereicht. Da sieht man, wie viele Patienten noch im Follow-Up oder in der Open-Label-Phase verstorben sind, aber wie gesagt, da gibt es keinen Vergleich mehr mit Ruxolitinib, und die Langzeitbeobachtung unter Ruxolitinib war nicht Gegenstand der Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Müller, okay, das nehmen wir zur Kenntnis.

Frau Dr. Müller: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ich habe keine weiteren Wortmeldungen mehr. Dann gebe ich Ihnen, Frau Gleißner, ich vermute, Sie machen das, die Möglichkeit, kurz zusammenzufassen.

Frau Gleißner (GSK): Sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank für die heutige Anhörung, für Ihre Fragen. Wir haben verschiedene Themen besprochen, zum einen die Vorteile, die Momelotinib versus Ruxolitinib bezüglich der Transfusionen in der Studie gezeigt hat. Wir haben intensiv über den Stellenwert diskutiert, den Momelotinib seit der Zulassung in der klinischen Versorgung erhalten hat. Durch die Möglichkeit, die Momelotinib bietet, dass es alle drei Kernsymptome der Myelofibrose adressiert, nämlich die Splenomegalie, die konstitutionellen Symptome und auch die Anämie, ist es in den Leitlinien für die Behandlung der moderat und schwer anämischen Patienten empfohlen. Dieser Stellenwert hat sich seit der Zulassung von Momelotinib sehr deutlich gezeigt. Insbesondere die Transfusionen sind für die Patienten sehr relevant, und daran sieht man auch den beträchtlichen Zusatznutzen von Momelotinib. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Gleißner, an Sie und Ihr Team, herzlichen Dank auch an Herrn Professor Petrides, der sehr viele Fragen zu beantworten hatte, und an die Fragestellenden. Damit beende ich diese Anhörung. Wir werden das selbstverständlich diskutieren. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag, sofern Sie uns verlassen. Auf Wiedersehen.

Schluss der Anhörung: 12:03 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2025-B-223 Momelotinib

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Momelotinib

[zur Behandlung der Splenomegalie oder Symptome bei Erwachsenen mit Myelofibrose mit moderater bis schwerer Anämie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<ul style="list-style-type: none">- Allogene Stammzelltransplantation- Milzbestrahlung- Splenektomie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none">• Fedratinib: Beschlüsse vom 2. September 2021 und vom 21. August 2025• Momelotinib: Beschluss vom 15. August 2024• Ruxolitinib: Beschluss vom 6. November 2014 <p>Beschlüsse über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none">• Fedratinib: Beschluss vom 3. November 2022 und 1. Juni 2023
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Momelotinib L01EJ04 Omjjara®	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> Omjjara wird angewendet zur 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.
Fedratinib L01EJ02 Inrebic®	Inrebic wird angewendet für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden.
Ruxolitinib L01XE18 Jakavi®	Myelofibrose (MF) Jakavi ist angezeigt für die Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (auch bekannt als chronische idiopathische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Vorgang: 2025-B-223 (Beratung nach § 35a SGB V)
Momelotinib**

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 5. September 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	55
Referenzen.....	58

Abkürzungsverzeichnis

ATG	Anti-thymocyte Globulin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BSH	British Society for Haematology
EBMT	European Blood and Marrow Transplantation Group
ECRI	Emergency Care Research Institute
ELN	European LeukemiaNet
ESA	Erythropoiesis-stimulating agents
ET	Essentielle Thrombozythämie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HCT	hematopoietic cell transplantation
HR	Hazard Ratio
HSCT	haemopoietic stem cell transplant
IK	Interessenkonflikt
IMiDs	Immunomodulatory Drugs
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JAK	Januskinase
k.A.	keine Angabe
LCM	Left Costal Margin
LoE	Level of Evidence
MAC	Myeloablative Conditioning
MF	Myelofibrose
MPN	Myeloproliferative Neoplasm
MRD	Measurable Residual Disease
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PMF	Primäre Myelofibrose
PV	Polycythaemia Vera
RIC	Reduced Intensity Conditioning
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

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.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Myelofibrose* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 26.02.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 313 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet.

Am 15.08.2025 erfolgte eine zusätzliche Aktualisierung der iterativen Handsuche. Sie ergab zwei neue Referenzen [2,3]. Basierend darauf, wurden insgesamt vier Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine systematischen Reviews identifiziert.

3.3 Leitlinien

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2025 [2,3].

Myeloproliferative neoplasms, Version 2.2025 — July 8, 2025

Zielsetzung/Fragestellung

The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Myeloproliferative Neoplasms were developed as a result of meetings convened by a multidisciplinary Panel with expertise in MPN, with the aim of providing recommendations for the management of adults with these diseases. The NCCN Guidelines® for Myeloproliferative Neoplasms include recommendations for the diagnostic workup, risk stratification, treatment, and supportive care strategies for the management of MF, PV, and ET.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz, und aufgrund ihrer Aktualität, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

* NCCN – Development and Update of Guidelines:

<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-process/development-and-update-of-guidelines>

Grundlage der Leitlinie

Update von Version 2025.1

- Repräsentatives Gremium: **Trifft zu**
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: **Trifft teilweise zu** – Interessenkonflikte der involvierten Experten und die finanzielle Unabhängigkeit der NCCN Gremien werden dargelegt, allerdings ist unklar, wie mit Interessenkonflikten umgegangen wird.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: **Trifft teilweise zu** – Eine systematische Recherche wurde durchgeführt, aber Angaben zu den Auswahlkriterien und der kritischen Bewertung der Literatur fehlen (siehe Recherche/Suchzeitraum).
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: **Trifft teilweise zu** – Konsensusprozesse werden dargelegt, aber es gibt kein externes Begutachtungsverfahren.*
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: **Trifft teilweise zu** – In den Therapiealgorithmen werden

die Evidenzgrade der Empfehlungen angegeben und es gibt einen Hintergrundtext. Jedoch fehlt eine konkrete Beschreibung der Empfehlungen.

- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: **Trifft zu** – The NCCN Guidelines are reviewed and updated on an ongoing basis to ensure that the recommendations reflect the most current evidence and clinical practice. All NCCN Guidelines are reviewed and updated at least annually.*

Recherche/Suchzeitraum:

- Prior to the update of this version of the NCCN Guidelines for Myeloproliferative Neoplasms, an electronic search of the PubMed database was performed to obtain key literature in Myeloproliferative Neoplasms published since the previous Guidelines update using the following search terms: myeloproliferative neoplasms, myelofibrosis, polycythemia vera, and essential thrombocythemia. The PubMed database was chosen as it remains the most widely used resource for medical literature and indexes peer-reviewed biomedical literature.¹²
- The search results were narrowed by selecting studies in humans published in English. Results were confined to the following article types: Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Guideline; Practice Guideline; Randomized Controlled Trial; Meta-Analysis; Systematic Reviews; and Validation Studies. The data from key PubMed articles as well as articles from additional sources deemed as relevant to these Guidelines as discussed by the Panel during the Guidelines update have been included in this version of the Discussion section. Recommendations for which high-level evidence is lacking are based on the Panel’s review of lower-level evidence and expert opinion.

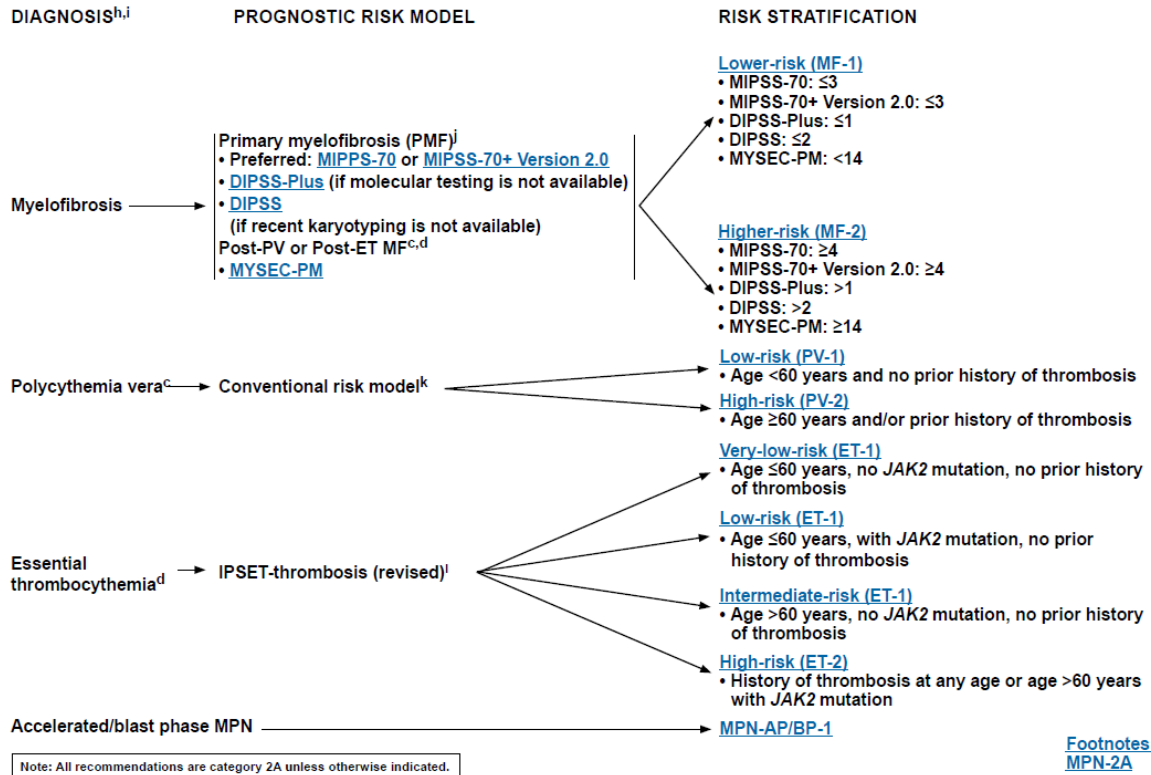
LoE/GoR*

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Management of Myelofibrosis

The treatment approach is currently identical for PMF and post-PV or post-ET MF. Referral to specialized centers with expertise in the management of MPN is strongly recommended for all patients diagnosed with MF.



Version 2.2025, 07/08/25 © 2025 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

MPN-2

FOOTNOTES

^c WHO and ICC diagnostic criteria for PV and Post-PV MF. See [MPN-B](#).

^d WHO and ICC diagnostic criteria for ET and Post-ET MF. See [MPN-C](#).

^h The diagnosis of MPN is based on the 2022 WHO criteria and ICC criteria.

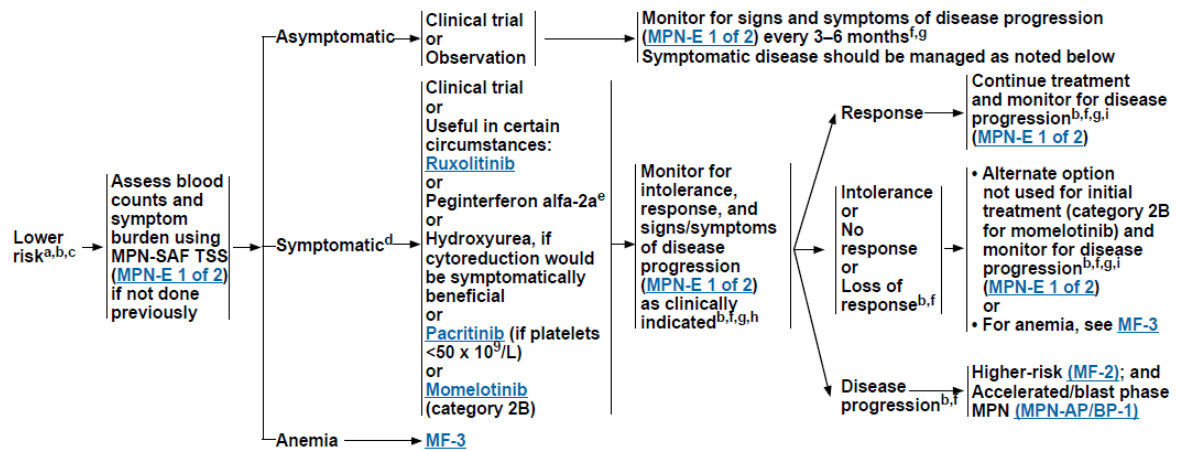
ⁱ Referral to specialized centers with expertise in the management of MPN is strongly recommended for all patients diagnosed with MF, PV, or ET.

^j See WHO and ICC diagnostic criteria for PMF ([MPN-A](#)).

^k Marchioli R, et al. J Clin Oncol 2005;23:2224-2232.

^l The revised International Prognostic Score of Thrombosis for Essential Thrombocythemia (IPSET-thrombosis) is preferred for the risk stratification of ET (Haider M, et al. Am J Hematol 2016;91:390-394. Barbui T, et al. Blood Cancer J 2015;5:e369).

TREATMENT FOR LOWER-RISK MYELOFIBROSIS



^f Bone marrow aspirate and biopsy with NGS and karyotyping should be performed at diagnosis and as clinically indicated (if supported by increased symptoms and signs of progression). Additional molecular testing using multigene NGS panel should be considered to evaluate for higher-risk mutations associated with disease progression in patients with MF.

^g Response criteria were developed mainly for use in clinical trials. Clinical benefit may not reach the threshold of the 2013 IWG-MRT and ELN Response Criteria for MF (MF-B). Response assessment should be done based on the improvement of disease-related symptoms at the discretion of the clinician. RR6 may also be used to gauge response. Continuation of JAK inhibitors is recommended based on the discretion of the clinician.

^h For ruxolitinib, use RR6 model to assess. Maffioli M, et al. Blood Adv 2022;6:1855-1864.

ⁱ Special Considerations for the Use of JAK Inhibitors (MPN-G).

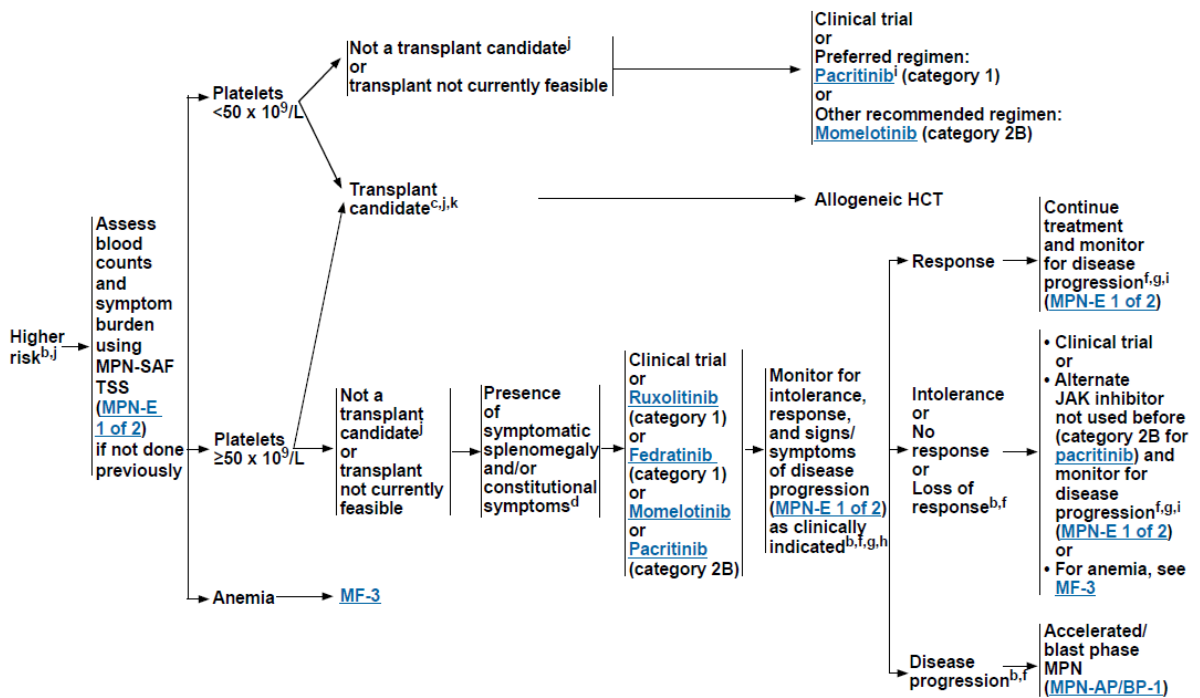
^a Evaluation for allogeneic HCT is recommended for patients with low platelet counts or complex cytogenetics. Identification of higher-risk mutations may be helpful in the decision-making regarding allogeneic HCT for patients with MF.
^b Prognostic Significance of Mutations in Myelofibrosis (MPN-D).
^c When counseling patients about transplant, the myelofibrosis transplant scoring system (MTSS) can be helpful in predicting post-transplant survival.
^d Supportive Care for Patients with MPN (MPN-F).
^e In the event that peginterferon alfa-2a is unavailable, the use of other available pegylated interferons (eg, ropeginterferon alfa-2b-njft) is appropriate.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Version 2.2025, 07/08/25 © 2025 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

MF-1

TREATMENT FOR HIGHER-RISK MYELOFIBROSIS



Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Version 2.2025, 07/08/25 © 2025 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

Footnotes on MF-2A

MF-2

TREATMENT FOR HIGHER-RISK MYELOFIBROSIS

FOOTNOTES

^b [Prognostic Significance of Mutations in Myelofibrosis \(MPN-D\)](#).

^c When counseling patients about transplant, the MTSS can be helpful in predicting post-transplant survival.

^d [Supportive Care for Patients with MPN \(MPN-F\)](#).

^f Bone marrow aspirate and biopsy with NGS and karyotyping should be performed at diagnosis and as clinically indicated (if supported by increased symptoms and signs of progression). Additional molecular testing using multigene NGS panel should be considered to evaluate for higher-risk mutations associated with disease progression in patients with MF.

^g Response criteria were developed mainly for use in clinical trials. Clinical benefit may not reach the threshold of the [2013 IWG-MRT and ELN Response Criteria for MF \(MF-B\)](#). Response assessment should be done based on the improvement of disease-related symptoms at the discretion of the clinician. RR6 may also be used to gauge response. Continuation of JAK inhibitors is recommended based on the discretion of the clinician.

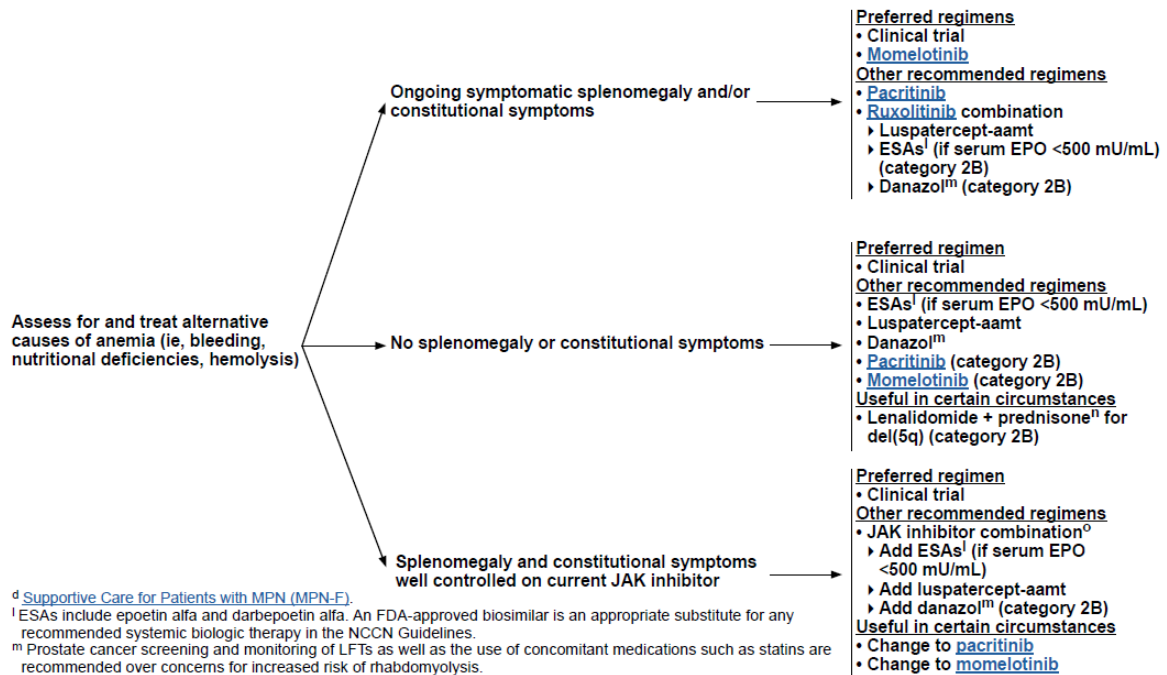
^h For ruxolitinib, use RR6 model to assess. Maffioli M, et al. Blood Adv 2022;6:1855-1864.

ⁱ [Special Considerations for the Use of JAK Inhibitors \(MPN-G\)](#).

^j [Special Considerations for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant \(MF-C\)](#).

^k Donor selection and conditioning should be evaluated on a case-by-case basis. See [NCCN Guidelines for Hematopoietic Cell Transplant \(HCT\)](#).

MANAGEMENT OF MF-ASSOCIATED ANEMIA^d



^d [Supportive Care for Patients with MPN \(MPN-F\)](#).

¹ ESAs include epoetin alfa and darbepoetin alfa. An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for any recommended systemic biologic therapy in the NCCN Guidelines.

^{1m} Prostate cancer screening and monitoring of LFTs as well as the use of concomitant medications such as statins are recommended over concerns for increased risk of rhabdomyolysis.

¹ⁿ Start as a combination followed by tapering of prednisone over 3 months.

^o JAK inhibitors may be continued for the improvement of splenomegaly and other disease-related symptoms.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

SPECIAL CONSIDERATIONS FOR ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANT^{1,2}

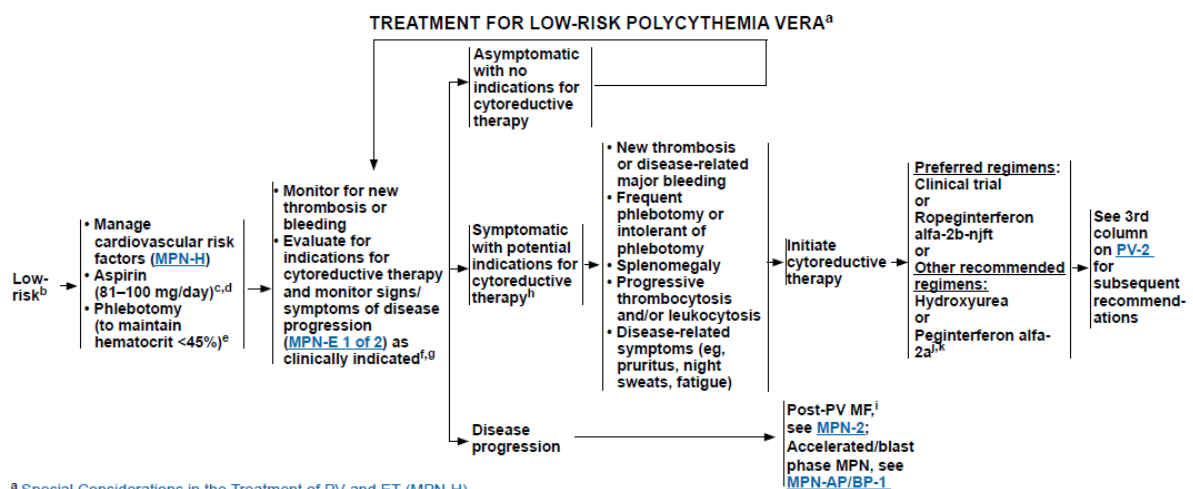
- Referral to an HCT expert for allogeneic HCT evaluation is recommended for all patients stage DIPSS-Plus Int-1 or MIPSS-intermediate or higher.
- The selection of patients for allogeneic HCT is based on age, performance status, major comorbid conditions, psychosocial status, patient preference, and availability of caregiver.
- Transplant is recommended for patients with DIPSS-Plus or MYSEC Int-2 or high risk disease or MIPSS70 or MIPSS 70+ high risk.
- Transplant can also be considered in selective cases – RBC transfusion dependence, high risk mutations (ie, ASXL1, RAS, TP53), or loss of response to JAK inhibitor therapy.
- The MTSS can be used to optimize patient selection, low and intermediate risk being optimal.³
- JAK inhibitors should be considered for use in patients for at least 2 months prior to transplant in patients with splenomegaly and/or constitutional symptoms even if the patient would otherwise be already transplant eligible.
- JAK inhibitors can be tapered prior to or during conditioning to be completed before cell infusion.
- In patients with massive splenomegaly not responding to JAK inhibition, alternative measures to reduce spleen size may be considered prior to transplant (eg splenic radiation, splenic artery embolization, or splenectomy).
- For MF with >10% blasts in the peripheral blood, consider azacitidine with or without a JAK inhibitor prior to allogeneic HCT to reduce the blast percentage.
- HLA matched siblings is the preferred donor, however, HLA matched unrelated donor, 7/8- mismatched unrelated donor and haploidentical donor are also appropriate.
- When counseling patients about transplant, the MTSS can be helpful in predicting post-transplant survival.

¹ Kröger N, Bacigalupo A, Barbui T, et al. Indication and management of allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation in myelofibrosis: updated recommendations by the EBMT/ELN International Working Group. *Lancet Haematol* 2024;11:e62-e74 .
² Poverelli N, Hernández-Boluda JC, Czerw T, et al. Splenomegaly in patients with primary or secondary myelofibrosis who are candidates for allogeneic hematopoietic cell transplantation: a Position Paper on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Lancet Haematol* 2023;10:e59-e70.
³ Gagelmann N, Ditschkowski M, Bogdanov R, et al. Comprehensive clinical-molecular transplant scoring system for myelofibrosis undergoing stem cell transplantation. *Blood* 2019;133:2233-2242.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Version 2.025, 07/08/25 © 2025 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

MF-C



^a [Special Considerations in the Treatment of PV and ET \(MPN-H\)](#).

^b Cyto-reductive therapy is not recommended as initial treatment.

^c Landolfi R, et al. *N Engl J Med* 2004;350:114-124.

^d Aspirin twice daily may be considered for patients with refractory symptoms (Dillinger JG, et al. *Thromb Res* 2012;129:91-94; Pascale S, et al. *Blood* 2012;119:3595-3603).

^e Hematocrit <45% is based on the data from the CYTO-PV study (Marchioli R, et al. *N Engl J Med* 2013;368:22-33). There may be situations in which a lower hematocrit cutoff may be appropriate and it should be individualized (eg, progressive symptoms).

^f [Supportive Care for Patients with MPN \(MPN-F\)](#).

^g While normalization of blood counts after initiation of treatment is usually a goal in clinical practice, it is not associated with long-term clinical benefit and there are no evidence-based data to recommend a target white blood cell (WBC) or platelet count for patients receiving cyto-reductive therapy. In selected patients with a severe thrombotic event or other disease-related symptoms, normalization of blood counts might be a goal of treatment.

^h Barbui T, et al. *Leukemia* 2018;32:1057-1069.

ⁱ [WHO and ICC diagnostic criteria for post-PV MF \(MPN-B\)](#).

^j Peginterferon alfa-2a is an option for younger patients or in pregnant patients in need of cyto-reductive therapy.

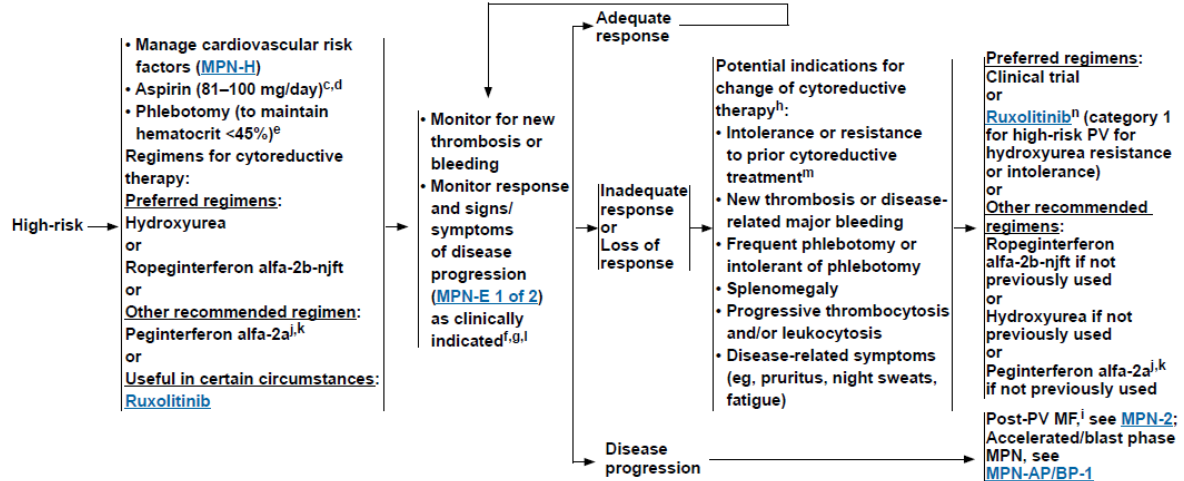
^k In the event that peginterferon alfa-2a is unavailable, the use of other available pegylated interferons (eg, ropeginterferon alfa-2b-njft) is appropriate.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Version 2.025, 07/08/25 © 2025 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

PV-1

TREATMENT FOR HIGH-RISK POLYCYTHEMIA VERA^a



^a [Special Considerations in the Treatment of PV and ET \(MPN-H\)](#).

^b Landolfi R, et al. N Engl J Med 2004;350:114-124.

^c Aspirin twice daily may be considered for patients with refractory symptoms (Dillinger JG, et al. Thromb Res 2012;129:91-94; Pascale S, et al. Blood 2012;119:3595-3603).

^d Hematocrit <45% is based on the data from the CYTO-PV study (Marchioli R, et al. N Engl J Med 2013;368:22-33). There may be situations in which a lower hematocrit cutoff may be appropriate and it should be individualized (eg, progressive symptoms).

^e [Supportive Care for Patients with MPN \(MPN-F\)](#).

^f While normalization of blood counts after initiation of treatment is usually a goal in clinical practice, it is not associated with long-term clinical benefit and there are no evidence-based data to recommend a target WBC or platelet count for patients receiving cytoreductive therapy. In selected patients with a severe thrombotic event or other disease-related symptoms, normalization of blood counts might be a goal of treatment.

^h Barbui T, et al. Leukemia 2018;32:1057-1069.

ⁱ [WHO and ICC diagnostic criteria for post-PV MF \(MPN-B\)](#).

^j Peginterferon alfa-2a is an option for younger patients or in pregnant patients in need of cytoreductive therapy.

^k In the event that peginterferon alfa-2a is unavailable, the use of other available pegylated interferons (eg, ropoginterferon alfa-2b-njft) is appropriate.

^l Response criteria were developed mainly for use in clinical trials. Clinical benefit may not reach the threshold of the [2013 IWG-MRT and ELN Response Criteria for PV \(PV-A\)](#). Response assessment should be done based on the improvement of disease-related symptoms at the discretion of the clinician.

^m Definition of intolerance/resistance to hydroxyurea ([MPN-J](#)).

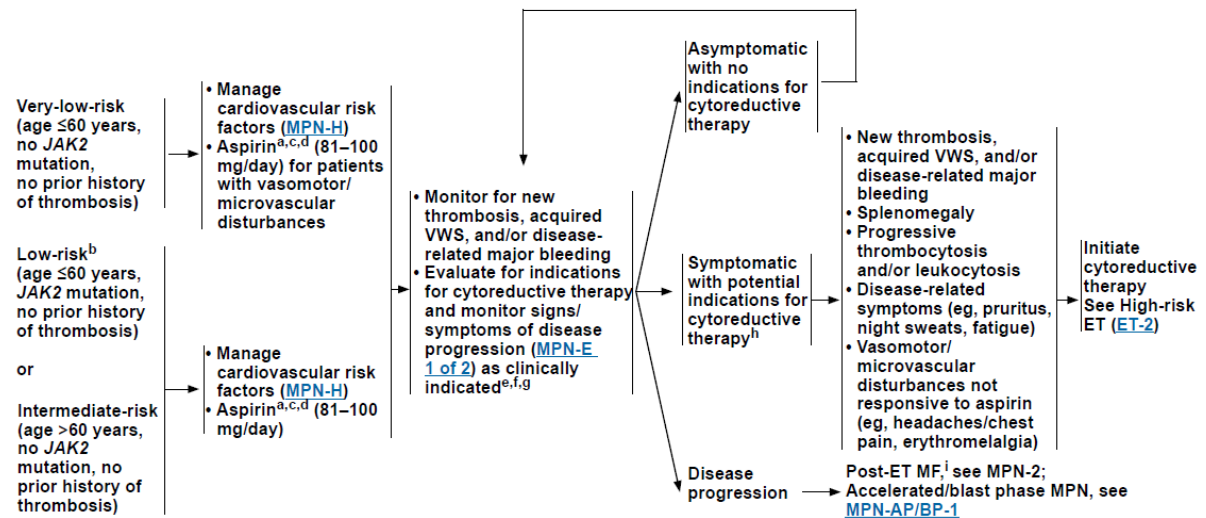
ⁿ Ruxolitinib is FDA approved for the treatment of patients with PV who have had an inadequate response to or are intolerant of hydroxyurea. Ruxolitinib may have activity after inadequate response or loss of response to other agents besides hydroxyurea. See [Discussion](#).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Version 2.2025, 07/08/25 © 2025 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

PV-2

TREATMENT FOR VERY-LOW-RISK OR LOW-RISK OR INTERMEDIATE-RISK ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA^a



^a [Special Considerations in the Treatment of PV and ET \(MPN-H\)](#).

^b Harrison CN, et al. N Engl J Med 2005;353:33-45.

^c Aspirin should be used with caution in patients with acquired VWS. Higher-dose aspirin may be appropriate in selected patients as clinically indicated. The risks and benefits of higher-dose aspirin (>100 mg) must be weighed based on the presence of vasomotor symptoms versus the risk of bleeding.

^d Aspirin twice daily may be considered for patients with refractory symptoms (Dillinger JG, et al. Thromb Res 2012;129:91-94; Pascale S, et al. Blood 2012;119:3595-3603).

^e [Supportive Care for Patients with MPN \(MPN-F\)](#).

^f Bone marrow aspirate and biopsy should be performed to rule out disease progression to MF prior to the initiation of cytoreductive therapy.

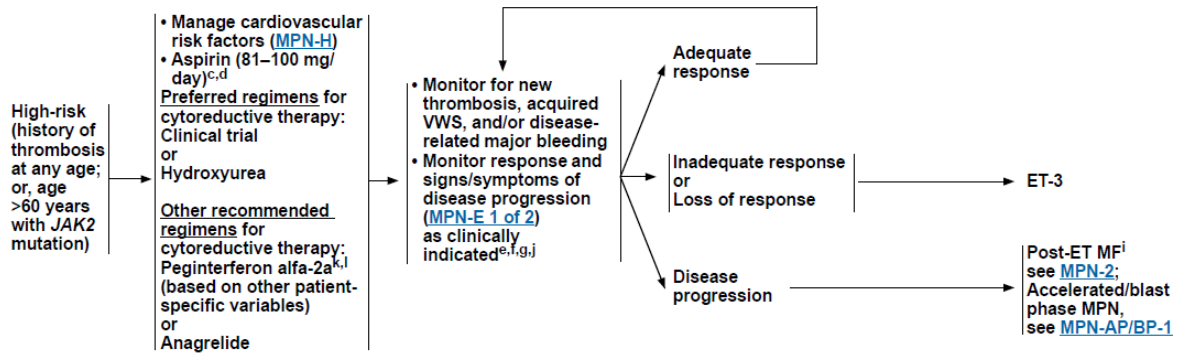
^g While normalization of blood counts after initiation of treatment is usually a goal in clinical practice, it is not associated with long-term clinical benefit and there are no evidence-based data to recommend a target WBC or platelet count for patients receiving cytoreductive therapy. In selected patients with a severe thrombotic event or other disease-related symptoms, normalization of blood counts might be a goal of treatment.

^h Barbui T, et al. Leukemia 2018;32:1057-1069.

ⁱ [WHO and ICC diagnostic criteria for post-ET MF \(MPN-C\)](#).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

TREATMENT FOR HIGH-RISK ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA^a



^a Special Considerations in the Treatment of PV and ET (MPN-H).

^c Aspirin should be used with caution in patients with acquired VWS. Higher-dose aspirin may be appropriate in selected patients as clinically indicated. The risks and benefits of higher-dose aspirin (> 100 mg) must be weighed based on the presence of vasomotor symptoms versus the risk of bleeding.

^d Aspirin twice daily may be considered for patients with refractory symptoms (Dillinger JG, et al. Thromb Res 2012;129:91-94; Pascale S, et al. Blood 2012;119:3595-3603).

^e Supportive Care for Patients with MPN (MPN-F).

^f Bone marrow aspirate and biopsy should be performed to rule out disease progression to MF if clinical/laboratory suspicion of MF.

^g While normalization of blood counts after initiation of treatment is usually a goal in clinical practice, it is not associated with long-term clinical benefit and there are no evidence-based data to recommend a target WBC or platelet count for patients receiving cytoreductive therapy. In selected patients with a severe thrombotic event or other disease-related symptoms, normalization of blood counts might be a goal of treatment.

^h WHO and ICC diagnostic criteria for post-ET MF (MPN-C).

ⁱ Response criteria were developed mainly for use in clinical trials. Clinical benefit may not reach the threshold of the 2013 IWG-MRT and ELN Response Criteria for ET (ET-A). Response assessment should be done based on the improvement of disease-related symptoms at the discretion of the clinician.

^k Peginterferon alfa-2a can be considered for patients in need of cytoreductive therapy who are younger or pregnant or who defer hydroxyurea.

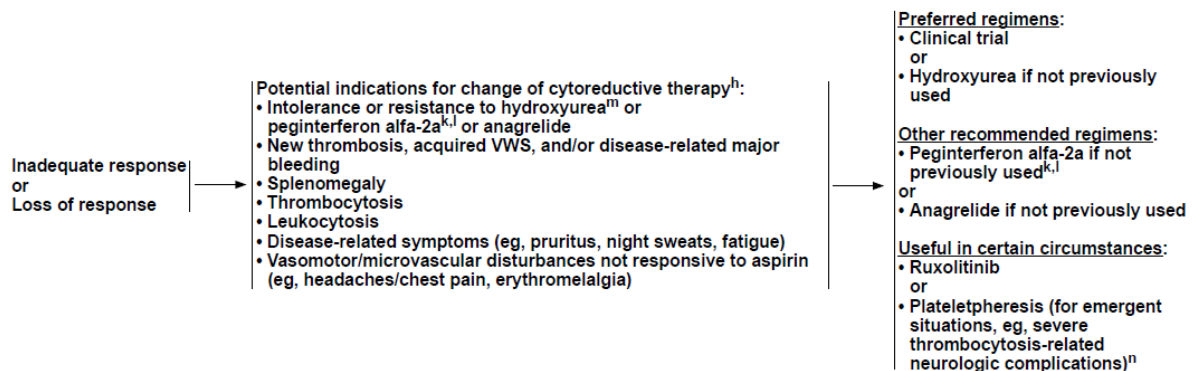
^l In the event that peginterferon alfa-2a is unavailable, the use of other available pegylated interferons (eg, ropeginterferon alfa-2b-njft) is appropriate.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Version 2.2025, 07/08/25 © 2025 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

ET-2

TREATMENT FOR HIGH-RISK ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA^a



^a Special Considerations in the Treatment of PV and ET (MPN-H).

^h Barbui T, et al. Leukemia 2018;32:1057-1069.

^k Peginterferon alfa-2a can be considered for patients in need of cytoreductive therapy who are younger or pregnant or who defer hydroxyurea.

^l In the event that peginterferon alfa-2a is unavailable, the use of other available pegylated interferons (eg, ropeginterferon alfa-2b-njft) is appropriate.

^m Definition of Resistance/Intolerance to Hydroxyurea (MPN-I).

ⁿ Padmanabhan A, et al. J Clin Apher 2019;34:171-354.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Version 2.2025, 07/08/25 © 2025 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

ET-3

SUPPORTIVE CARE FOR PATIENTS WITH MPN

MYELOFIBROSIS

- Transfusion support
 - ▶ Red blood cell (RBC) transfusions for symptomatic anemia
 - ▶ Platelet transfusions for thrombocytopenic bleeding or a platelet count <10,000/mm³
 - ▶ In transplant candidates, use leukocyte-reduced blood products to prevent HLA alloimmunization and reduce the risk of cytomegalovirus (CMV) transmission.
- Consider antifibrinolytic agents for bleeding that is refractory to transfusions.
- Iron chelation could be considered for patients who have received >20 transfusions and/or ferritin >2500 ng/mL in patients with lower-risk MF. However, the role of iron chelation remains unclear.
- In patients who have had a splenectomy, vaccinations and antibiotic prophylaxis should be given per [IDSA Guidelines](#).
- Vaccinations: See [NCCN Guidelines for Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections](#).
- ▶ Consider recombinant (killed) zoster vaccine for patients on, or prior to, treatment with a JAK inhibitor.
- Hematopoietic growth factor support
 - ▶ ESAs: See [\(MF-3\)](#) for the management of MF-associated anemia. ESAs are generally less effective for patients with transfusion-dependent anemia.
 - ▶ Consider granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) or granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) for recurrent infections in patients with neutropenia. However, these should be used with caution in patients with an enlarged spleen since the use of G-CSF or GM-CSF has been associated with splenic rupture. See [NCCN Guidelines for Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections](#).
- Consider cytoreductive therapy (eg, hydroxyurea) for hyperproliferative manifestations of PMF (thrombocytosis or leukocytosis).
- Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome (TLS) for patients undergoing induction therapy for advanced-stage MF or disease progression to AML. See [NCCN Guidelines for Acute Myeloid Leukemia](#).
- Counseling at baseline and throughout disease course for assessment for, identification of, and decreasing cardiovascular risk factors (eg, smoking, diet, exercise, hypertension, diabetes mellitus, lipid management), and thrombotic and hemorrhagic risk factors.

[Continued](#)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

MPN-F
1 OF 3

Version 2.2025, 07/08/25 © 2025 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

SUPPORTIVE CARE FOR PATIENTS WITH MPN

SYMPTOM MANAGEMENT IN PATIENTS WITH MPN

Disease-related symptoms commonly contribute to decreased quality of life in patients with MPN.¹ While JAK inhibitors have been shown to broadly improve disease-related symptoms, their use is not indicated in all patients with symptomatic MPN, and the presence of specific symptoms often requires a targeted approach. Pruritus, bone pain, and headaches/tinnitus occur across all MPN (albeit with some disease preference) and greatly impact quality of life. The optimal management of these symptoms in the setting of MPN has not been established and is based on subset analysis of large trials, small pilot studies, anecdotal evidence, extrapolation from other disease states, and expert opinion.

MPN are a chronic blood cancer that typically progress over time. The stress of uncertainty and of long-term care should be acknowledged. Referral to a mental health professional and other supportive services can be invaluable, including integrative health specialists.

- Pruritus²⁻¹¹
 - ▶ Initial efforts to improve pruritus should include sensitive skin care practice (ie, short showers, mild soap, moisturizing), optimized antihistamine therapy (ie, cetirizine, diphenhydramine), and topical steroids.
 - ▶ Ruxolitinib was shown to improve pruritus in patients with ET, PV, and MF in the MAJIC-ET, RESPONSE, and COMFORT-1 trials, respectively.
 - ▶ Small pilot studies have shown selective serotonin reuptake inhibitors and narrow-band ultraviolet B to be effective in treating pruritic symptoms.
 - ▶ Additional options include peginterferon alfa-2a, gabapentin, aprepitant, and immunosuppressant agents such as cyclosporine, methotrexate, azathioprine, mycophenolate mofetil, or dupilumab. In the event that peginterferon alfa-2a is unavailable, the use of other available pegylated interferons (eg, ropeginterferon alfa-2b-njft) is appropriate.
 - ▶ A risk-stratified, step-wise approach should be utilized with the specific therapeutic option chosen based on strength of evidence, side effect profile, cost/benefit analysis, and concomitant disease-related symptoms.
- Bone Pain¹²⁻¹⁴
 - ▶ Close evaluation to distinguish disease-related bone pain from arthralgias should be undertaken in order to identify symptoms that may be amenable to local therapies.
 - ▶ Ruxolitinib was shown to stabilize bone/muscle pain in patients with MF in the COMFORT-1 study.
 - ▶ Loratadine and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (naproxen) have been used in MPN-associated bone pain due to their efficacy in the treatment of growth-factor-related bone pain.
 - ▶ Single-fraction raditation has been effective in temporarily relieving MPN-associated bone pain.
- Headache/Tinnitus¹⁵⁻²²
 - ▶ Given the increased risk of vascular complications in patients with MPN (ie, stroke, retinal artery or vein thrombosis, cerebral venous thrombosis), all patients with new onset of neurologic symptoms including headache and tinnitus or with progressive refractory symptoms should undergo appropriate and indicated workup to assess for thrombosis.
 - ▶ Low-dose aspirin (80–100 mg/day) has been shown to improve vasomotor symptoms including headache in patients with MPN. In patients with aspirin-resistant symptoms, consider a twice-daily rather than once-daily regimen of low-dose aspirin or alternative anti-platelet agents (clopidogrel 75 mg/day) as monotherapy or in combination with aspirin.
 - ▶ Cytoreduction or phlebotomy if PV with elevated hematocrit when aspirin is ineffective at relieving symptoms.
 - ▶ The use of ruxolitinib improves headache in patients with PV and associated iron deficiency, more so in patients with baseline iron deficiency.
 - ▶ NSAIDs should be used with caution (given concurrent aspirin use).
 - ▶ Consider treatment/prophylaxis with triptans or topiramate for migraine headaches.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

[References on MPN-F \(3 of 3\)](#)

MPN-F
2 OF 3

Version 2.2025, 07/08/25 © 2025 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

SUPPORTIVE CARE FOR PATIENTS WITH MPN

REFERENCES

- ¹ Mesa RA, Niblack J, Wadleigh M, et al. The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs): an international internet-based survey of 1179 MPD patients. *Cancer* 2007;109:68-76.
- ² Saini KS, Patnaik MM, Tefferi A. Polycythemia vera-associated pruritus and its management. *Eur J Clin Invest* 2010;40:828-834.
- ³ Vaa BE, Wolanskyj AP, Roeker L, et al. Pruritus in primary myelofibrosis: Clinical and laboratory correlates. *Am J Hematol* 2012;87:136-138.
- ⁴ Tefferi A, Fonseca R. Selective serotonin reuptake inhibitors are effective in the treatment of polycythemia vera-associated pruritus. *Blood* 2002;99:267.
- ⁵ Baldo A, Sammarco E, Plaitano R, et al. Narrowband (TL-01) ultraviolet B phototherapy for pruritus in polycythemia vera. *Br J Dermatol* 2002;147:979-981.
- ⁶ Vaa BE, Tefferi A. Pruritus in primary myelofibrosis: Treatment attempts, response and outcomes. *Blood* 2013;122:4081.
- ⁷ Vaa BE, Tefferi A, Gangat N, et al. Pruritus in primary myelofibrosis: management options in the era of JAK inhibitors. *Ann Hematol* 2016;97:1185-1189.
- ⁸ Diehn F, Tefferi A. Pruritus in polycythemia vera: prevalence, laboratory correlates and management. *Br J Haematol* 2001;115:619-621.
- ⁹ Vannucchi AM, Kiladjan JJ, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med* 2015;372:426-435.
- ¹⁰ Ishii T, Wang J, Zhang W, et al. Pivotal role of mast cells in pruritogenesis in patients with myeloproliferative disorders. *Blood* 2009;113:5942-5950.
- ¹¹ Harrison CN, Mead AJ, Panchal A, et al. Ruxolitinib vs best available therapy for ET intolerant or resistant to hydroxycarbamide. *Blood* 2017;130:1889-1897.
- ¹² Kirschner JJ, McDonald MC, Kruter F, et al. NOLAN: a randomized, phase 2 study to estimate the effect of prophylactic naproxen or loratadine vs no prophylactic treatment on bone pain in patients with early-stage breast cancer receiving chemotherapy and pegfilgrastim. *Support Care Cancer* 2018;26:1323-1334.
- ¹³ Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:799-807.
- ¹⁴ Neben-Wittich MA, Brown PD, Tefferi A. Successful treatment of severe extremity pain in myelofibrosis with low-dose single-fraction radiation therapy. *Am J Hematol* 2010;85:808-810.
- ¹⁵ Frewin R, Dowson A. Headache in essential thrombocythemia. *Int J Clin Pract* 2012;66:976-983.
- ¹⁶ Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens, et al. Platelet-mediated erythromelalgic, cerebral, ocular and coronary microvascular ischemic and thrombotic manifestations in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera: a distinct aspirin-responsive and coumadin-resistant arterial thrombophilia. *Platelets* 2006;17:528-544.
- ¹⁷ Pascale S, Petrucci G, Dragani A, et al. Aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in essential thrombocythemia is explained by accelerated renewal of the drug target. *Blood* 2012;119:3595-3603.
- ¹⁸ Tefferi A, Barbui T. Essential thrombocythemia and polycythemia vera: Focus on clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2015;90:1283-1293.
- ¹⁹ Michiels JJ. Erythromelalgia and vascular complications in polycythemia vera. *Semin Thromb Hemost* 1997;23:441-454.
- ²⁰ Verstovsek S, Harrison CN, Kiladjan JJ, et al. Markers of iron deficiency in patients with polycythemia vera receiving ruxolitinib or best available therapy. *Leuk Res* 2017;56:52-59.
- ²¹ Mesa R, Verstovsek S, Kiladjan JJ, et al. Changes in quality of life and disease-related symptoms in patients with polycythemia vera receiving ruxolitinib or standard therapy. *Eur J Haematol* 2016;97:192-200.
- ²² Billot S, Kouroupi EG, Le Guilloux J, et al. Neurological disorders in essential thrombocythemia. *Haematologica* 2011;96:1866-1869.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Version 2.2025, 07/08/25 © 2025 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

**MPN-F
3 OF 3**

SPECIAL CONSIDERATIONS FOR THE USE OF JAK INHIBITORS¹

- JAK inhibitors are ruxolitinib, fedratinib, pacritinib, and momelotinib.

Lymphoma Risk with JAK Inhibitors in Patients with MPN:

Both low- and high-grade lymphoid neoplasms may be diagnosed concurrently with MPNs or may develop during the natural history of PV, ET, or MF. Although one report indicated an increased risk of lymphomas with JAK inhibitor therapy,² other studies found no evidence of increased lymphoma risk in patients treated with a JAK inhibitor.³⁻⁶

¹ Please refer to package insert for full prescribing information available at <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.

² Porpacz E, Tripoli S, Hoelbl-Kovacic A, et al. Aggressive B-cell lymphomas in patients with myelofibrosis receiving JAK1/2 inhibitor therapy. *Blood* 2018;132:694-706.

³ Pemmaraju N, Kantarjian H, Nastoupil L, et al. Characteristics of patients with myeloproliferative neoplasms with lymphoma, with or without JAK inhibitor therapy. *Blood* 2019;133:2348-2351.

⁴ Rumi E, Zibellini S, Boveri E, et al. Ruxolitinib treatment and risk of B-cell lymphomas in myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol* 2019;94:E185-E188.

⁵ Barbui T, Ghirardi A, Masciulli A, et al. Second cancer in Philadelphia negative myeloproliferative neoplasms (MPN-K). A nested case-control study. *Leukemia* 2019;33:1996-2005.

⁶ Polverelli N, Elli EM, Abruzzese E, et al. Second primary malignancy in myelofibrosis in patients treated with ruxolitinib. *Br J Haematol* 2021;193:356-368.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Version 2.2025, 07/08/25 © 2025 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

MPN-G

Backgroundinfos aus Leitlinie

Symptom Management in Patients with MPN

Disease-related symptoms commonly contribute to decreased quality of life in patients with MPN.⁸⁵ While JAK inhibitors have been shown to broadly improve disease-related symptoms,⁸⁶⁻⁹⁴ their use is not indicated in all patients with symptomatic MPN, and the presence of specific symptoms often requires a targeted approach. Pruritus, bone pain,

headaches, and tinnitus occur across all MPN, albeit with some disease preference, and greatly impact quality of life. The optimal management of these symptoms in the setting of MPN has not been established and recommendations for symptom management as outlined in the guidelines (see Supportive Care for Patients with MPN: Symptom Management in Patients with MPN in the algorithm) are based on the subset analysis of

large trials, small pilot studies, anecdotal evidence, extrapolation from other disease states, and expert opinion.

Management of Myelofibrosis

The treatment approach is currently identical for PMF and post-PV or post-ET MF. Referral to specialized centers with expertise in the management of MPN is strongly recommended for all patients diagnosed with MF.

Risk Stratification

Primary Myelofibrosis

DIPSS, DIPSS-Plus, Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System 70 (MIPSS-70), and MIPSS-70-Plus are prognostic scoring systems used for the risk stratification of patients with MF.⁹⁵⁻⁹⁸ MIPSS-70 and MIPSS-70-Plus incorporate cytogenetic information and mutational status and have been developed to refine the risk stratification.⁹⁸ DIPSS is a dynamic model and has been validated for use at any point over the course of disease.⁹⁶ MIPSS-70 or MIPSS-70-Plus version 2.0 is preferred for the prognostic risk stratification of patients with PMF.^{98,99} Additionally, DIPSS-Plus is recommended for risk stratification at the time of treatment if molecular testing is not available⁹⁷ and DIPSS can be used if recent karyotyping is not available.⁹⁶ Myelofibrosis Secondary to PV and ET-Prognostic Model (MYSEC-PM) is recommended for the risk stratification of post-PV or post-ET MF.^{100,101}

DIPSS

In a subsequent analysis that evaluated the impact of each adverse factor on survival during follow-up after treatment, all variables retained statistical significance. However, the development of anemia over time significantly affected survival (hazard ratio [HR] was approximately double that of other adverse factors).⁹⁶ Thus, a modified risk stratification system (DIPSS) was developed using the same prognostic variables as in IPSS (age >65 years, presence of constitutional symptoms, hemoglobin level <10 g/dL, leukocyte count >25 x 10⁹/L, and circulating blast cells ≥1%), but two points were assigned for hemoglobin <10 g/dL. The DIPSS can be applied at any point during the disease course to stratify patients into four different risk groups: low risk (0 adverse points), intermediate-1 risk (1 or 2 points), intermediate-2 risk (3 or 4 points), and high risk (5 or 6 points) with the median survival rates of not reached, 14 years, 4 years, and 1.5 years, respectively.⁹⁶

DIPSS-Plus

In subsequent reports, the need for red blood cell (RBC) transfusion, platelet count, and unfavorable karyotype have been identified as additional IPSS- and DIPSS-independent prognostic factors for inferior OS and LFS in patients with PMF.¹⁰²⁻¹⁰⁵ The median survival of patients with DIPSS low-risk disease with thrombocytopenia or unfavorable karyotype

was 6.5 years compared to >15 years in the absence of these two additional risk factors.⁹⁷ Similarly, the median survival was <1.5 years for patients with DIPSS high-risk disease with ≥1 of these additional prognostic factors compared to approximately 3 years for those patients without these prognostic factors.⁹⁷ DIPSS was modified into DIPSS-Plus by the incorporation of platelet count <100 x 10⁹/L, RBC transfusion need, and unfavorable karyotype [complex karyotype or one or two abnormalities that include trisomy 8, del(7/7q), i(17q), del(5/5q), del(12p), inv(3), or 11q23 rearrangement].⁹⁷ DIPSS-Plus also stratifies patients into four risk groups based on the aforementioned

eight risk factors: low risk (no risk factors), intermediate-1 risk (one risk factor), intermediate-2 risk (two or three risk factors), and high risk (≥4 risk factors) with respective median survival rates of 15.4, 6.5, 2.9, and 1.3 years, respectively. To calculate the DIPSS-Plus score, clinicians must first calculate the DIPSS score. Points are assigned as follows: 0 for DIPSS low risk, 1 for DIPSS intermediate-1 risk, 2 for DIPSS intermediate-2 risk, and 3 for DIPSS high risk. One point each is then added for platelets <100 x 10⁹/L, RBC transfusion need, and unfavorable karyotype.

MIPSS-70 and MIPSS-70-Plus

In a study of 805 patients with PMF (aged ≤ 70 years), in a multivariate analysis, hemoglobin level < 10 g/dL, leukocyte count $> 25 \times 10^9/L$, platelet count $< 100 \times 10^9/L$, circulating blast cells $\geq 2\%$, bone marrow fibrosis grade $\geq MF-2$, constitutional symptoms, absence of CALR type-1 mutation, and presence of ≥ 2 HMR mutations (ASXL1, EZH2, SRSF2, and IDH1/2) were identified as independent predictors of inferior OS.⁹⁸ This mutation-informed (MIPSS-70) prognostic model (without the cytogenetic information) stratified patients into three risk categories (low risk, intermediate risk, and high risk) with a median OS of 28 years, 7 years, and 2 years, respectively. The 5-year OS rates were 95%, 70%, and 29%, respectively. The MIPSS-70-Plus prognostic model, which included cytogenetic information but omitted bone marrow fibrosis grade and leukocyte and platelet counts, stratified patients into four risk categories (low risk, intermediate risk, high risk, and very high risk) with 5-year OS rates of 91%, 66%, 42%, and 7%, respectively. The MIPSS-70-Plus version 2.0 prognostic model accounted for very-high-risk (VHR) karyotype, included U2AF1 Q157 as an HMR mutation, and specified new hemoglobin thresholds with adjustments for sex and severity.⁹⁹ It stratified patients into five risk categories (very low risk, low risk, intermediate risk, high risk, and very high risk) with a median OS of not reached, 10.3 years, 7.0 years, 3.5 years, and 1.8 years, respectively, for patients of all ages. The 10-year survival rates were 86%, 50%, 30%, 10%, and $< 3\%$, respectively.

Post-PV MF and Post-ET MF

The prognostic scoring systems described above have been studied and validated only in patients with PMF. Although these prognostic scoring systems have been clinically used for the risk stratification of patients with post-PV or post-ET MF, they are not effective for the risk stratification of patients with post-PV or post-ET MF.¹⁰⁶ The MYSEC-PM is a prognostic

model that stratifies patients with post-PV or post-ET MF into four risk groups, with distinct survival outcomes (low risk, intermediate-1, intermediate-2, and high risk) based on age, hemoglobin level (< 11 g/dL), circulating blasts ($\geq 3\%$), CALR mutation status, platelet count ($< 150 \times 10^9/L$), and constitutional symptoms.¹⁰⁰ The median survival was not reached, 9 years, 4 years, and 2 years, respectively. Palandri et al¹⁰¹ validated the MYSEC-PM model in post-PV and post-ET MF. The model was successfully used to stratify patients into different risk categories, while the IPSS could not. Spleen responses and hematologic toxicities also differed based on the predicted risk. In a retrospective analysis of cytogenetic data from 376 patients with post-PV and post-ET MF, a significant association was uncovered between abnormal karyotypes and higher MYSEC-PM risk categories ($P = .006$).¹⁰⁷ However, patients with a monosomal karyotype had a lower chance of survival that was independent of the MYSEC-PM stratification.

Treatment Options

Interferons

Interferons may demonstrate activity in low-risk MF¹⁰⁸⁻¹¹⁰ but they are generally not recommended for higher-risk disease. In a retrospective study of 62 patients with early MF treated with peginterferon alfa-2a, improvement in constitutional symptoms and complete resolution of thrombocytosis and leukocytosis were observed in 82%, 83%, and 69% of patients, respectively, and a reduction of splenomegaly was seen in 47% of patients.¹⁰⁸ Iannotto et al¹⁰⁹ reported an improved OS compared to the reference cohorts used to determine DIPSS scores (intermediate-2: 6.9 vs. 4 years and high risk: 4.58 vs. 1.5 years). A reduction of $> 50\%$ in the JAK2 V617F allele burden was observed in 58.8% of patients; the presence of ≥ 1 additional mutation(s) was associated with worse OS and LFS. In a prospective trial of 30 patients (21 patients with PMF, 7 patients with post-PV MF, and 2 patients with post-ET MF), treatment with interferon alfa-2b or peginterferon alfa-2a resulted in an overall response rate (ORR) of 73% (7% complete response [CR], 30% partial response [PR], 13% clinical improvement, and 23% of patients had stable disease [SD]).¹¹⁰ The corresponding response rates were 3%, 27%, 6%, and 13%, respectively, for patients with low-risk disease. Among patients with marked splenomegaly, spleen response ($\geq 50\%$ reduction in spleen size) was observed in 40% of patients (4 out of 10) and 60% of patients (6 out of 10) had either a slight decrease in spleen size or stable spleen size. Among the 25 patients with evaluable bone marrow biopsies, reduction in bone marrow cellularity and reductions of reticulin fibrosis were observed in 12 patients and 5 patients, respectively, after a median treatment duration of 6 years. The presence of HMR mutations or ≥ 3 mutations was associated with inferior response rates and the survival rates were better for patients without ASXL1 mutation; the 5-year progression-free survival (PFS) and OS rates were 88% and 92%, respectively.

The combination of interferons with JAK inhibitors is under investigation in clinical trials. The phase II COMBI study, which evaluated the efficacy of combined ruxolitinib and low-dose pegylated interferon alfa-2 in 32 patients with PV and 18 patients with primary or secondary MF, reported a remission rate of 31% in patients with PV and 44% in patients with primary or secondary MF at 2 years, as determined by the 2013 European LeukemiaNet (ELN) and IWG-MRT response criteria.¹¹¹ Forty-six patients previously had disease that was intolerant of, or refractory to pegylated interferon alfa-2. Reductions in symptom burden (22 to 15) as assessed by the MPN-SAF TSS and in the median JAK2 V617F allele burden (47% to 12%) were also obtained. The main grade 3–4 hematologic adverse events reported were anemia (14.0%), thrombocytopenia (4.0%),

and leukopenia (2.0%) and the main grade 3–4 nonhematologic adverse events were pneumonia (12.0%), hypertension (6%), and gastrointestinal bleeding (6%). Data from the phase I/II RUXOPEG trial demonstrated reduction of $\geq 50\%$ in spleen length in 70% of patients within 24 weeks in the intention-to-treat population in patients with MF treated with ruxolitinib and pegylated interferon alfa-2a.¹¹² A reduction in the JAK2 V617F allele burden was also reported (mean of 84% at baseline to 65% and 53% after 6 and 12 months, respectively).

Ruxolitinib

Ruxolitinib is a potent and selective JAK1 and JAK2 inhibitor that is U.S. Food and Drug Administration (FDA)-approved for the treatment of intermediate-risk or high-risk MF as determined by IPSS, based on the results of phase III studies (COMFORT-I and COMFORT-II).^{86,113} The COMFORT studies did not include patients with low-risk or intermediate-1-risk MF, and the use of ruxolitinib in this patient population is based on the evidence from retrospective analysis and non-randomized clinical studies as discussed below.¹¹⁴⁻¹¹⁷

Lower-Risk MF

The efficacy of ruxolitinib in low-risk MF has not been evaluated in prospective clinical trials. The results from a retrospective analysis suggest that ruxolitinib may be an appropriate treatment option for symptomatic patients with low-risk MF.¹¹⁴ In this retrospective analysis of 108 patients (25 patients with low-risk MF and 83 patients with

intermediate-1-risk MF) treated with ruxolitinib, patients with low-risk MF experienced a substantial improvement in splenomegaly and constitutional symptoms. The proportion of patients with moderate to severe splenomegaly reduced from 64% at the time of diagnosis to 16% at the time of best response to ruxolitinib. The proportion of patients with moderate or severe fatigue decreased from 90% at the time of diagnosis to 37% at the time of best response to ruxolitinib. The safety and efficacy of ruxolitinib in patients with intermediate-1-risk MF have been demonstrated in a retrospective analysis¹¹⁴ and nonrandomized studies.¹¹⁵⁻¹¹⁷ In the retrospective analysis (discussed above), among the 83 patients with intermediate-1-risk MF, the proportion of patients with moderate or severe splenomegaly decreased from 53% at the time of diagnosis to 10% at the time of best response to ruxolitinib, and the proportion of patients with moderate or severe fatigue decreased from 76% at the time of diagnosis to 42% at the time of best response to ruxolitinib.¹¹⁴

The ROBUST trial is an open-label phase II trial that evaluated the efficacy of ruxolitinib in patients with intermediate-1-risk MF (48 patients; 14 patients with intermediate-1-risk MF along with 13 patients with intermediate-2-risk MF and 21 patients with high-risk MF).¹¹⁵ The primary composite endpoint was the achievement of treatment success at 48 weeks after ruxolitinib therapy ($\geq 50\%$ reduction in palpable spleen length and/or a $\geq 50\%$ decrease in MF-SAF). At 48 weeks, 47% of the overall population achieved a reduction in mean palpable spleen length and the effect was seen across all risk groups (52% of patients with intermediate-1-risk, 37% of patients with intermediate-2-risk, and 49% of patients with high-risk disease). A $\geq 50\%$ reduction in MF-SAF at 48 weeks was achieved in 20.8% of patients in the overall population and across all risk groups (intermediate-1 risk, 21%; intermediate-2 risk, 23%; high risk, 19%). Improvements in MF-SAF were seen in 80%, 73%, and 72% of patients with intermediate-1-risk, intermediate-2-risk, and high-risk disease, respectively.

JUMP is an expanded-access phase III study designed to assess the safety and efficacy of ruxolitinib in patients with intermediate-2-risk or high-risk MF with or without splenomegaly or intermediate-1-risk MF with a palpable spleen (≥ 5 cm from the costal margin).¹¹⁸ The JUMP study comprised 2087 patients with platelet count $\geq 100 \times 10^9/L$ and 138 patients with platelet count $< 100 \times 10^9/L$. A primary analysis revealed that at 24, 48, and 96 weeks, 56.5%, 61.4%, and 66.5% of evaluable patients achieved a $\geq 50\%$ reduction from baseline in palpable spleen length, respectively. At the same time points, 23.3%, 18.9%, and 14.3% of patients had a 25% to $< 50\%$ reduction from baseline in palpable spleen

length, respectively. Of evaluable patients with platelet count $< 100 \times 10^9/L$, 38.4% and 31.9% achieved a $\geq 50\%$ reduction from baseline in palpable spleen length at 24 and 48 weeks, respectively. The most common grade 3 or 4 hematologic adverse events were anemia and thrombocytopenia in patients with platelet count $\geq 100 \times 10^9/L$ (34.7% and 17.1%, respectively) and in patients with platelet count $< 100 \times 10^9/L$ (35.5% and 54.3%, respectively). The most common grade 3 or 4 non-hematologic adverse events were pneumonia (4.6%), pyrexia (2.3%), and asthenia (2.2%) in patients with platelet count $\geq 100 \times 10^9/L$ and pneumonia (5.8%), pyrexia (3.6%), and dyspnea (3.6%) in patients with platelet count $< 100 \times 10^9/L$. At 96 weeks, the estimated OS and PFS (per IWG-MRT criteria) probabilities were 87% (95% CI, 85%–89%) and 81% (95% CI, 78%–83%), respectively. Treatment with ruxolitinib also led to the amelioration of symptoms. A multivariate analysis determined that IPSS low/intermediate-1 risk category (43.1% vs. 30.6% for IPSS intermediate-2/high-risk category; adjusted odds ratio [AOR], 0.65; 95% CI, 0.44–0.95), use of ruxolitinib in the first-line setting (40.2% vs. 31.5% for use in subsequent-line setting; AOR, 0.53; 95% CI, 0.38–0.75), and a total daily dose of > 20 mg/day at 12 weeks (41.3% vs. 30.4% for < 20 mg/day; AOR, 0.47; 95% CI, 0.33–0.68) were

associated with a higher spleen response rate.¹¹⁹ However, no association was found with symptom response rate.

In another study that evaluated efficacy and safety of ruxolitinib in 70 patients with intermediate-1-risk MF, the rates of spleen and symptom response at 6 months were 55% and 80%, respectively. The majority of patients (83%) were still on therapy after a median follow-up of 27 months.¹¹⁷

Higher-Risk MF

The results of COMFORT-I^{86,120,121} and COMFORT-II^{113,122,123} studies demonstrated that continuous ruxolitinib therapy was associated with significant clinical benefits in patients with MF in terms of reduction in spleen size, amelioration of disease-related symptoms, and improvement in quality of life and OS compared to either placebo or best available therapy for patients with intermediate-2-risk or high-risk MF (PMF, post-PV MF, or post-ET MF).

The COMFORT-I trial randomized 259 patients with intermediate-2-risk or high-risk MF to twice-daily ruxolitinib (n = 155) or placebo (n = 154).⁸⁶ The starting dose of ruxolitinib was based on the baseline platelet count (15 mg twice daily for a platelet count 100 x 10⁹/L to 200 x 10⁹/L and 20 mg twice daily for >200 x 10⁹/L) and patients with protocol-defined worsening splenomegaly were permitted to cross over from placebo to ruxolitinib. The primary endpoint ($\geq 35\%$ reduction in spleen volume as assessed by MRI at 24 weeks) was reached in 42% of patients in the ruxolitinib group as compared with 0.7% in the placebo group (P < .001). An improvement of $\geq 50\%$ in the MF-SAF at 24 weeks was seen in 46% of patients treated with ruxolitinib as compared with 5% of patients who received placebo (P < .001). Long-term follow-up results confirmed the safety and durable efficacy of ruxolitinib for the treatment of patients with intermediate-2-risk or high-risk MF.^{120,121} The 5-year follow-up data showed that patients treated with ruxolitinib had prolonged median OS compared to placebo (not reached compared to 200 weeks for patients randomized to placebo; HR, 0.69; 95% CI, 0.50–0.96; P = .025).¹²¹ Spleen response ($\geq 35\%$ reduction from baseline in spleen volume) was achieved in 59% of patients randomized to ruxolitinib and the median duration of spleen response was 168 weeks. At the time of this analysis, 111 patients from the placebo group had crossed over to ruxolitinib (median time to crossover was 40 weeks). The subgroup analyses showed that clinical benefit of ruxolitinib was seen across all patient subgroups including PMF, post-ET MF or post-PV MF, IPSS risk groups, and JAK mutation status (positive or negative), and there was also a non-significant trend toward longer OS for patients with IPSS intermediate-2-risk and high-risk MF treated with ruxolitinib. However, this study was not designed or powered to detect treatment efficacies between treatment arms within each subgroup.^{121,124}

In the COMFORT-II study, 219 patients with intermediate-2-risk or high-risk MF were randomized to ruxolitinib (n = 146) or best available therapy (n = 73).¹¹³ The primary endpoint was at least a 35% reduction in spleen volume as assessed with MRI or CT scan at 48 weeks. The starting dose of ruxolitinib was based on the baseline platelet count (15 mg twice daily if the platelet count was ≤ 200 x 10⁹/L and 20 mg twice daily if the platelet count was >200 x 10⁹/L). A total of 28% of the patients in the ruxolitinib arm had a $\geq 35\%$ reduction in spleen volume at 48 weeks compared with 0% in the group receiving the best available therapy (P < .001). The median duration of response among patients treated with ruxolitinib was not reached, with 80% of patients still having a response at a median follow-up of 12 months.¹¹³ Patients receiving ruxolitinib had improved quality of life and role functioning as well as significant reductions in disease-related symptoms compared to those receiving best available therapy. Long-term follow-up results confirmed that ruxolitinib is associated with durable efficacy and survival benefit compared to best available therapy for patients with intermediate-2-risk or high-risk MF.^{122,123} At the time of the 5-year final analysis, 53% of patients in the ruxolitinib arm achieved a $\geq 35\%$ reduction in spleen volume at any time on treatment, and spleen volume reductions of $\geq 35\%$ were sustained with long-term therapy (median duration, 3 years).¹²³ The median OS was not reached for patients in the ruxolitinib arm, and it was 4 years for those in the best available therapy arm. The pooled analysis of COMFORT-I and COMFORT-II studies showed that patients with intermediate-2-risk or high-risk MF treated with ruxolitinib had prolonged OS, and the OS of patients with high-risk disease in the ruxolitinib group was similar to that of patients with intermediate-2-risk MF in the control group.¹²⁵ Larger spleen size at baseline was associated with shortened survival, whereas any spleen volume reductions (>10% reduction in spleen size) and a palpable spleen length reduction of $\geq 25\%$ correlated with longer survival. Verstovsek et al¹²⁶ also determined that compared to patients who had a decrease of <25% in spleen length, those with a $\geq 50\%$ decrease had significantly improved survival (HR, 0.223; 95% CI, 0.097–0.512; P = .0001).

The European Registry for Myeloproliferative Neoplasms: Toward a Better Understanding of Epidemiology, Survival, and Treatment (ERNEST) study enrolled patients with PMF or post-PV/ET MF.¹²⁷ At enrollment, 10.7% of patients had received treatment with ruxolitinib and 48.2% of patients had received treatment with hydroxyurea only. Sixty-four percent of patients treated with ruxolitinib had received treatment with hydroxyurea. Analysis of the real-world data revealed an improved median OS with ruxolitinib compared to those treated with hydroxyurea (6.7 vs. 5.1 years; P = .001). A propensity score matching analysis also

demonstrated an improved median OS in patients treated with ruxolitinib (7.7 years) as first-line therapy or second-line therapy after hydroxyurea compared to those treated with hydroxyurea only (3.4 years; $P = .002$).

Toxicity

Anemia and thrombocytopenia were the most common hematologic toxicities associated with ruxolitinib, consistent with its mechanism of action, and the incidences of grade 3/4 anemia or thrombocytopenia were higher during the first 8 to 12 weeks of treatment.^{86,113,116} In the COMFORT-I study, ecchymosis, dizziness, and headache were the most frequent nonhematologic toxicities associated with ruxolitinib, and diarrhea was the most frequent nonhematologic adverse event associated with ruxolitinib in the COMFORT-II study.^{86,113} In general, the incidences of nonhematologic toxicities decreased with long-term therapy.^{120,123} Anemia associated with ruxolitinib treatment may not share the inferior prognosis of disease-related anemia as ruxolitinib can overcome the inferior prognosis of disease-induced anemia.¹²⁸ A study by Cervantes et al¹²⁹ suggests that an alternative dosing strategy for ruxolitinib consisting of a dose of 10 mg twice daily for 12 weeks and titrating up to a dose of 25 mg twice daily was well-tolerated and effective in patients with PMF or post-PV/ET MF and anemia.

Management of Treatment-Related Anemia and Thrombocytopenia

In the COMFORT-I and COMFORT-II studies, anemia and thrombocytopenia were managed with dose modifications and RBC transfusions.^{86,113} Patients enrolled in the COMFORT trials were required to have a baseline platelet count $\geq 100 \times 10^9/L$, and the initial starting dose of ruxolitinib was dependent on the patient's baseline platelet counts.^{86,113} The results of a phase II study suggest that a lower initial dose of ruxolitinib (5 mg twice daily with optional escalation up to 15 mg twice a day) may be appropriate in patients with baseline platelet count 50 to $100 \times 10^9/L$.¹³⁰ In the dose-finding phase Ib EXPAND study, ruxolitinib was tolerated at a maximum safe starting dose of 10 mg twice daily in patients with MF with platelet count 50 to $74 \times 10^9/L$ or 75 to $99 \times 10^9/L$.¹³¹ Patients with platelet count of 75 to $99 \times 10^9/L$ displayed higher tolerability. At 48 weeks, 33.3% of patients with platelet count 75 to $99 \times 10^9/L$ demonstrated a spleen response compared to 30% of patients with platelet count 50 to $74 \times 10^9/L$. See the prescribing information for dose modifications for the management of hematologic toxicities.

Other Toxicities

Ruxolitinib is associated with a potentially increased risk of opportunistic infections and viral reactivations.^{132,133} Non-melanoma skin cancers and pre-cancerous lesions have been reported in patients treated with ruxolitinib.¹³⁴ Lymphoid neoplasms may be diagnosed concurrently with MPN or may develop during the natural history of MF, PV, or ET.¹³⁵⁻¹³⁸ Although one report indicated that JAK inhibitor therapy may be associated with an increased risk of aggressive B-cell lymphomas in patients with MF,¹³⁹ other studies found no evidence of increased lymphoma risk in patients treated with a JAK inhibitor.¹⁴⁰⁻¹⁴³

Impact of Mutational Status and Response to Ruxolitinib

In the COMFORT-II study, ruxolitinib was associated with clinical efficacy and survival improvement across different molecular subsets of patients with MF.¹⁴⁴ HMR mutations (ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH1, or IDH2) were identified in 33%, 7%, 3%, <1%, and 0% of patients, respectively, and these frequencies were comparable in ruxolitinib and best available therapy arms. Responses in splenomegaly (>35% spleen volume reduction), symptomatic improvement, and the risk of ruxolitinib-associated anemia and thrombocytopenia were observed at similar frequencies across different mutation profiles. Ruxolitinib improved survival and reduced the risk of death in patients harboring HMR mutations (ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH1, or IDH2) with an HR of 0.57.¹⁴⁴ The use of ruxolitinib did not appreciably influence the acquisition of additional mutations during treatment compared to the use of hydroxyurea.¹⁴⁵ A decrease in the JAK2 V617F variant allele frequency was associated with the duration of the spleen volume response. An increase in the variant allele frequency of any initial mutation or the acquisition of ≥ 1 non-driver mutations during treatment was associated with increased rates of treatment discontinuation.

The results of another analysis of 95 patients with MF treated with ruxolitinib in a single institution also showed that ASXL1, EZH2, and IDH1/2 mutations are associated with poor outcomes and patients with ≥ 3 mutations in ASXL1, EZH2, or IDH1/2 had shorter time to treatment discontinuation and OS.¹⁴⁶ However, in contrast to the findings of the COMFORT-II study, patients with ≥ 1 mutations in ASXL1, EZH2, or IDH1/2 were significantly less likely to have a spleen response. Patients with ≥ 3 mutations had the worst outcomes, suggesting that multigene profiling may be useful for treatment planning in patients with MF.

Response Prediction to Ruxolitinib

The response to ruxolitinib after 6 months (RR6) model can be used to gauge response to ruxolitinib. This prognostic model takes into account the ruxolitinib dose, spleen response, and RBC transfusion needs for 6 months following the initiation of ruxolitinib therapy in order to predict OS.¹⁴⁷ The results of a multivariable analysis revealed several risk factors: a ruxolitinib dose of <20 mg twice a day at baseline and at 3 and 6 months, a $\leq 30\%$ reduction in spleen length from baseline at 3 and 6 months, an RBC transfusion requirement at 3 and/or 6 months, and an RBC transfusion requirement at baseline and at 3 and 6 months. The model

stratified patients into 3 risk categories: low-risk (median OS, not reached), intermediate-risk (median OS, 61 months; 95% CI, 43–80 months), and high-risk (median OS, 33 months; 95% CI, 21–50 months). The model's predictive potential was validated and confirmed in an external cohort of 40 patients with MF.

Fedratinib

Fedratinib is a potent and selective JAK2 and FLT3 inhibitor approved by the FDA for the treatment of intermediate-2 or high-risk MF as determined by IPSS, based on the results of the randomized phase III JAKARTA trial, as well as the non-randomized phase II JAKARTA-2 trial, which evaluated efficacy in patients with ruxolitinib-resistant or ruxolitinib-intolerant intermediate-1, intermediate-2, or high-risk MF.^{89,94}

The phase III JAKARTA trial randomized patients with intermediate-2-risk or high-risk MF (PMF, post-PV MF, or post-ET MF) with platelet counts $\geq 50 \times 10^9/L$ to once-daily fedratinib 400 mg ($n = 96$) or placebo ($n = 96$).⁹⁴ Patients with progressive disease (PD) were permitted to cross over from placebo to fedratinib. The proportion of patients achieving the primary endpoint (spleen response; $\geq 35\%$ reduction in spleen volume as assessed by MRI or CT scan at 24 weeks and confirmed 4 weeks later) was significantly higher ($P < .0001$) in the 400 mg fedratinib group (37% [95% CI, 27%–46%]) than in the placebo group (1% [95% CI, 0%–3%]). The symptom response rates at 24 weeks ($\geq 50\%$ reduction in the MF-SAF-TSS from baseline) in evaluable patients were 40% (95% CI, 30%–51%) and 9% (95% CI, 3%–15%), respectively, for the 400 mg and placebo groups.

Seventy-four percent of patients initially in the placebo group crossed over to fedratinib during the study.¹⁴⁸ The median OS was not reached in either group (HR, 0.57; 95% CI, 0.30–1.10; $P = .094$). The survival rates at 1 year and 18 months were 92% and 87%, respectively, for the fedratinib group, and 86% and 80%, respectively, for the placebo group. Patients treated with fedratinib had significantly longer median PFS (23.2 vs. 17.5 months) (HR, 0.42; 95% CI, 0.23–0.76; $P = .004$). The PFS rates were 83% for the fedratinib group and 67% for the placebo group at 1 year. A subsequent analysis of the JAKARTA study showed that the baseline platelet count did not significantly impact the rate of spleen response ($P = .37$), which was 36% in patients with platelet count 50 to $<100 \times 10^9/L$ ($N = 14$) and 49% in patients with platelet count $\geq 100 \times 10^9/L$ ($N = 82$) who were treated with 400 mg daily fedratinib at 24 weeks.¹⁴⁹ Similar results were obtained for the rates of symptom response (33% in the first group and 42% in the second group; $P = .57$).

The phase II non-randomized JAKARTA-2 trial ($n = 97$) showed that fedratinib 400 mg was also effective in reducing splenomegaly and symptom burden in patients with ruxolitinib-resistant or ruxolitinib-intolerant intermediate-1-risk or intermediate-2-risk/high-risk MF (PMF, post-PV MF, or post-ET MF, palpable splenomegaly [≥ 5 cm below the left costal margin], and platelet count $\geq 50 \times 10^9/L$).⁸⁹ Patients were assigned by treating investigators as resistant or intolerant to ruxolitinib. Spleen response ($\geq 35\%$ reduction in spleen volume as assessed by MRI or CT scan at 24 weeks; 83 evaluable patients) and symptom response ($\geq 50\%$ reduction in the MF-SAF-TSS at 24 weeks; 90 evaluable patients) were achieved in 55% (53% in the ruxolitinib-resistant group and 63% in the ruxolitinib-intolerant group) and 26% (21% in the ruxolitinib-resistant group and 32% in the ruxolitinib-intolerant group) of patients, respectively. Another analysis of the JAKARTA-2 study reported the efficacy data in three different cohorts of patients (intent-to-treat population, $n = 97$; stringent criteria cohort, $n = 79$; and sensitivity analysis cohort, 66 patients treated with 6 cycles of fedratinib or discontinued before cycle 6 for reasons other than study closure) by using updated criteria for ruxolitinib failure and intolerance.¹⁵⁰ The spleen response rates were 31%, 30%, and 36%, respectively, for these three cohorts. The corresponding symptom response rates were 27%, 27%, and 32%, respectively. At the end of the study, 81% of patients were censored for survival.¹⁴⁸ The median OS was not reached (95% CI, 17.1 months–not reached) and the survival rates at 1 year and 18 months were 84% and 67%, respectively. The median PFS was 13.3 months (95% CI, 8.4–17.1 months) and the PFS rate at 1 year was 59%. A subgroup analysis of the JAKARTA2 study showed the baseline platelet count did not significantly impact the rate of spleen response ($P = .41$), which was 36% in patients with platelet count 50 to $<100 \times 10^9/L$ ($N = 33$) and 28% in patients with platelet count $\geq 100 \times 10^9/L$ ($N = 64$) at 24 weeks.¹⁴⁹ The rate of symptom response was 39% in the former group and 20% in the latter group ($P = .06$). Post hoc analyses from the JAKARTA and JAKARTA2 trials determined that treatment with fedratinib (400 mg daily) was not associated with clinically significant weight gain or an increase in the body mass index.¹⁵¹

Toxicity

Anemia and thrombocytopenia were the most common hematologic toxicities associated with fedratinib.^{89,94} In the JAKARTA trial, \geq grade 3 anemia was reported in 30% of patients.⁹⁴ In an analysis of the JAKARTA-2 trial, grade 3 or 4 anemia was reported in 46% of patients and thrombocytopenia in 24% of patients.⁸⁹ A pooled analysis of the JAKARTA/JAKARTA2/ARD11936 cohorts revealed a higher percentage of grade 3–4 treatment-emergent thrombocytopenia (40% for platelet count 50 to $<100 \times 10^9/L$ [$N = 48$] and 5% for platelet count $\geq 100 \times 10^9/L$ [$N = 155$]) in patients treated with 400 mg daily fedratinib.¹⁴⁹ Diarrhea, vomiting, and nausea were the most common nonhematologic toxicities and usually abated after the first 28-day cycle.^{89,94} Fedratinib has demonstrated inhibition of FLT3, which has been implicated in the occurrence of these gastrointestinal toxicities.^{152,153} Elevation of liver enzymes or creatinine levels were more frequent with fedratinib than with placebo.⁹⁴ Fedratinib was also associated with a higher rate of infections (42% for

fedratinib 400 mg compared to 27% in the placebo group).¹⁵⁴ The phase IIIb FREEDOM trial evaluated the efficacy and safety of fedratinib at a dose of 400 mg daily in patients with DIPSS intermediate-risk or high-risk PMF or post-PV/ET MF who were previously treated with ruxolitinib.¹⁵⁵ At the end of cycle 6, 25.7% of evaluable patients achieved the primary endpoint of $\geq 35\%$ reduction in spleen volume and 44.4% achieved the secondary endpoint of $\geq 50\%$ reduction in total symptom score. Grade 3/4 anemia and thrombocytopenia occurred in 39.5% and 23.7% of patients, respectively. Grade 3 gastrointestinal adverse events were also reported in 15.8% of patients. Data also suggest that early treatment with gastrointestinal prophylactic agents may help to mitigate the rates of gastrointestinal adverse events. No cases of Wernicke encephalopathy (WE) were observed.

In August 2017, the FDA removed the clinical hold on the fedratinib development program, which was initially placed in 2013 because eight out of 670 patients in fedratinib clinical trials experienced symptoms suggestive of WE, which is a neurological disorder that develops in the setting of thiamine deficiency.¹⁵⁶ A subsequent report showed that fedratinib does not increase the risk of thiamine deficiency beyond its potential to worsen malnutrition, which could be due to poor management of preventable gastrointestinal adverse events.¹⁵⁶ In the JAKARTA2 study, only one case of encephalopathy was reported, which was subsequently determined to be related to hepatic encephalopathy and inconsistent with WE.¹⁵⁰ In 670 patients enrolled in clinical trials evaluating fedratinib in patients with MPN or solid tumors, the overall prevalence of WE was observed in $< 1\%$ of treated patients,¹⁵⁶ and thus was not found to be clearly different than the 1% to 2% prevalence of WE in the general U.S. population.¹⁵⁷

As a result of these updated analyses, the FDA approved fedratinib in 2019 for the treatment of patients with intermediate-2-risk or high-risk MF (PMF, post-PV MF, or post-ET MF). The prescribing information for fedratinib includes a boxed warning regarding the potential risk of encephalopathy, including WE. See the prescribing information for monitoring of thiamine levels.

Pacritinib

Pacritinib, a JAK2, FLT3, and IRAK1 inhibitor, was evaluated in patients with intermediate-1, intermediate-2, and high-risk MF.^{92,93,158} Pacritinib is FDA-approved for the treatment of intermediate or high-risk MF with a platelet count $< 50 \times 10^9/L$.^{93,158} The phase II PAC203 trial reported that 200 mg pacritinib twice daily showed clinical activity and had a manageable safety profile in patients with ruxolitinib-resistant or ruxolitinib-intolerant intermediate-1, intermediate-2, or high-risk MF with platelet count $< 50 \times 10^9/L$.¹⁵⁸ At 24 weeks, the spleen response rate ($\geq 35\%$ reduction in spleen volume) was 9.3% in the overall cohort versus 16.7% in those with platelet count $< 50 \times 10^9/L$ and the total symptom score response rate ($\geq 50\%$ reduction in total symptom score based on the MPN-SAF TSS 2.0) was 7.4% in the overall cohort versus 8.3% in those with platelet count $< 50 \times 10^9/L$. In the phase III PERSIST-1 trial, patients with intermediate-1, intermediate-2, or high-risk MF with palpable splenomegaly (≥ 5 cm below the left costal margin) were randomized 2:1 to receive pacritinib ($n = 220$), 400 mg once daily, or best available therapy ($n = 107$) (excluding JAK2 inhibitors).⁹² Patients were allowed to cross over to pacritinib at 24 weeks or if their disease progressed. In the best available therapy group, 84% of the patients crossed over to the pacritinib group at a median time point of 6.3 months. Nineteen percent of patients receiving pacritinib met the primary endpoint ($\geq 35\%$ spleen volume reduction, as determined by MRI or CT, in the intention-to-treat population) compared to 5% of patients receiving best available therapy ($P = .0003$) at 24 weeks. At the same time point, the percentage of patients with a total symptom score reduction of $\geq 50\%$, as determined using the MPN-SAF TSS 2.0, was similar in the pacritinib and best available therapy study arms (19% vs. 10%; $P = .24$). At 48 weeks, a significantly higher percentage of patients in the pacritinib study arm achieved this reduction (15% vs. 0%; $P = .0027$). OS did not differ between the two groups (HR, 1.36; 95% CI, 0.89–2.09; $P = .16$) prior to week 24.

The phase III PERSIST-2 trial randomized patients with intermediate-1, intermediate-2, or high-risk MF with platelet count $\leq 100 \times 10^9/L$ 1:1:1 to receive once-daily pacritinib 400 mg, twice-daily pacritinib 200 mg, or best available therapy.⁹³ Patients had palpable splenomegaly (≥ 5 cm below the left costal margin) and platelet count $\leq 100 \times 10^9/L$. Forty-eight percent of patients were previously treated with ruxolitinib. Among the best available therapy group, 45% of patients received ruxolitinib. Patients were allowed to cross over to pacritinib at 24 weeks or if splenomegaly progressed. At 24 weeks, in the intention-to-treat population, the proportion of patients achieving the co-primary endpoint of $\geq 35\%$ reduction in spleen volume, as assessed by MRI/CT, was significantly higher in the pacritinib groups (15% [95% CI, 7.6%–24.7%; $P = .02$] for 400 mg once daily and 22% [95% CI, 12.9%–32.7%; $P = .001$] for 200 mg twice daily) than in the best available therapy group (3% [95% CI, 0.3%–9.7%]). Seventeen percent (95% CI, 9.6%–27.8%; $P = .65$) of patients receiving once-daily 400 mg pacritinib and 32% (95% CI, 22.0%–44.3%; $P = .01$) of patients receiving twice-daily 200 mg pacritinib met the co-primary endpoint of $\geq 50\%$ reduction in total symptom score (MPN-SAF TSS 2.0), as opposed to 14% (95% CI, 6.9%–24.1%) of patients receiving best available therapy. OS was similar across all three groups (HR, 1.18; 95% CI, 0.57–2.44; and HR, 0.68; 95% CI, 0.30–1.53 for pacritinib 400 mg once daily and 200 mg twice daily, respectively, when compared to best available therapy).

Toxicity

The phase II PAC203 trial reported thrombocytopenia (33.3%), anemia (20.4%), and neutropenia (5.6%) as the most common grade 3 or 4 treatment-emergent hematologic events in patients with MF resistant to or intolerant of ruxolitinib who received twice-daily pacritinib 200 mg.¹⁵⁸ Pneumonia (9.3%) as well as diarrhea, abdominal pain, and hyperuricemia (5.6% each) were the most common nonhematologic grade 3 or 4 treatment-emergent adverse events. Like fedratinib, pacritinib also exhibits FLT3 inhibition, which has been implicated in gastrointestinal toxicity.^{152,153}

In the PERSIST-1 trial, the most frequent grade 3 or 4 adverse events in the pacritinib study arm were anemia (17%), thrombocytopenia (12%), and diarrhea (5%) and in the best available therapy arm, they were anemia (15%), thrombocytopenia (11%), dyspnea (3%), and hypotension (3%).⁹² One percent of patients in the pacritinib group had an infection compared to none in patients receiving best available therapy. In the PERSIST-2 trial, the most frequent grade 3 or 4 treatment-emergent adverse events in patients receiving once-daily pacritinib 400 mg, twice-daily pacritinib 200 mg, or best available therapy were thrombocytopenia (31%, 32%, and 18%, respectively) and anemia (27%, 22%, and 14%, respectively).⁹³

In 2016, the FDA placed a clinical hold on the development of pacritinib while evaluating deaths related to intracerebral hemorrhage and cardiovascular events. In 2017, the FDA lifted the clinical hold and in 2022, the drug was approved for the treatment of intermediate- or high-risk MF (PMF, post-PV MF, or post-ET MF) for patients with platelet count $<50 \times 10^9/L$.

Momelotinib

Momelotinib, a potent and selective JAK1/2 inhibitor and ACVR1/ALK2 inhibitor, is FDA-approved for the treatment of intermediate- or high-risk MF in patients with anemia based on the results of the randomized phase III MOMENTUM trial, as well as subgroup data from the randomized phase III SIMPLIFY-1 trial.^{90,91,159} Momelotinib was also evaluated in randomized phase III studies in patients with intermediate-1 (symptomatic), intermediate-2, or high-risk MF who were not previously treated with a JAK inhibitor, as well as in those who were previously treated with ruxolitinib.^{159,160} In the phase III MOMENTUM trial, patients with PMF or post-PV/ET MF with DIPSS intermediate-1, intermediate-2, or high-risk disease were randomized 2:1 to receive treatment with momelotinib or danazol.⁹⁰ The patients had symptomatic disease, anemia, and had previously received treatment with a JAK inhibitor. At 24 weeks, a significantly higher percentage of patients in the momelotinib arm had a total symptom score response rate of $\geq 50\%$ (25% vs. 9%; $P = .0095$). Following week 24, all patients who remained in the study were treated with momelotinib.⁹¹ At 48 weeks, among those who were evaluable for total symptom score, 45% of patients treated with momelotinib from the start of the study had a response, compared to 50% of patients treated with danazol who crossed over.

The phase III SIMPLIFY-1 study randomized 432 patients with intermediate-1 (symptomatic), intermediate-2, or high-risk MF with no prior treatment with a JAK inhibitor to receive momelotinib 200 mg once daily or ruxolitinib 20 mg twice daily (or according to the label) for 24 weeks.¹⁵⁹ Following this time period, all patients could cross over to the momelotinib arm. At 24 weeks, the data showed that momelotinib was noninferior to ruxolitinib. 26.5% of patients in the momelotinib arm achieved the primary endpoint of a spleen response, defined as a $\geq 35\%$ decrease in the spleen volume, compared to 29% of patients in the ruxolitinib arm ($P = .011$). While momelotinib treatment led to an improvement in transfusion burden (transfusion rate, nominal $P < .001$; transfusion independence, nominal $P < .001$; transfusion dependence, $P = .019$), it did not improve the total symptom score response rate ($P = .98$). At 2 years, the OS and LFS were 81.6% (HR, 1.02; 95% CI, 0.73–1.43) and 80.7% (HR, 1.08; 95% CI, 0.78–1.50), respectively, in patients treated with momelotinib compared to 80.6% and 79.3%, respectively, in patients initially treated with ruxolitinib who crossed over to the momelotinib group.¹⁶¹

The phase III SIMPLIFY 2 trial randomized patients with intermediate-1 (symptomatic), intermediate-2, or high-risk MF who received prior ruxolitinib treatment 2:1 to receive momelotinib or best available therapy for 24 weeks.¹⁶⁰ In an intention-to-treat analysis, 7% of patients in the momelotinib group met the primary endpoint of a $\geq 35\%$ reduction in spleen volume, compared to 6% of patients in the best available therapy group ($P = .90$). At 2 years, the OS and LFS were 65.8% (HR, 0.98; 95% CI, 0.59–1.62) and 64.2% (HR, 0.97; 95% CI, 0.59–1.60), respectively, in patients treated with momelotinib compared to 61.2% and 59.7%, respectively, in patients initially treated with best available therapy who crossed over to the momelotinib group.¹⁶¹ Data from both SIMPLIFY trials showed that treatment with momelotinib led to a clinically meaningful symptomatic benefit in patients with MF.¹⁶²

Toxicity

In the MOMENTUM study, at 24 weeks, anemia and thrombocytopenia were the most common grade 3 or higher treatment-emergent hematologic adverse events and were observed in 61% and 28%, respectively, of patients receiving momelotinib, and in 75% and 26%, respectively, in patients receiving danazol.⁹⁰ At 48 weeks, anemia and thrombocytopenia were reported in 11% and 19% of patients treated with momelotinib,

including those who crossed over.⁹¹ Acute kidney injury (mometotinib, 3%; danazol, 9%) and pneumonia (mometotinib, 2%; danazol, 9%) were the most common grade 3 or higher nonhematologic treatment-emergent adverse event at 24 weeks.⁹⁰ Asthenia (mometotinib, 3%; danazol, 2%), dyspnea (mometotinib, 3%; danazol, 0%), and fatigue (mometotinib, 3%; danazol, 7%) were the most common grade 3 or higher nonhematologic adverse events at 48 weeks.⁹¹ In the SIMPLIFY-1 trial, anemia and thrombocytopenia were the most frequent hematologic abnormalities in both groups.¹⁵⁹ Seven percent of patients in the momelotinib group and 3% of patients in the ruxolitinib group had grade 3 or higher infections. Similarly, anemia (mometotinib group: 14%; best available therapy group: 14%) and thrombocytopenia (mometotinib group: 7%; best available therapy group: 6%) were the most frequent grade 3 or higher treatment-emergent adverse events in the SIMPLIFY-2 trial, with the most common nonhematologic treatment-emergent adverse events being asthenia (5%) in the momelotinib group and abdominal pain (6%) in the best available therapy group.¹⁶⁰

Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant

Allogeneic HCT is the only potentially curative treatment option resulting in long-term remissions for patients with MF. Donor selection and conditioning should be evaluated on a case-by-case basis (See NCCN Guidelines for Hematopoietic Cell Transplant, available at www.NCCN.org). Myeloablative conditioning and reduced-intensity conditioning (RIC) are relatively similar in terms of OS.¹⁶³ The use of RIC is associated with a lower rate of non-relapse mortality (NRM), but it is also associated with a higher risk of relapse compared to myeloablative conditioning.¹⁶⁴⁻¹⁷¹ Comparison studies of RIC also do not show a difference in OS,^{171,172} although one study reported a trend towards lower NRM (HR, 0.52; 95% CI, 0.26–1.05; $P = .068$) and a higher relapse rate (HR, 9.21; 95% CI, 1.81–46.9; $P = .008$) with regimens that use the combination of busulfan and fludarabine.¹⁷¹ Another study also determined a higher relapse rate but the difference was not statistically significant ($P = .21$).¹⁷² No statistically significant difference was obtained for NRM ($P = .32$). Patients with MPN are at particularly high risk for hepatobiliary toxicities related to transplant, including sinusoidal obstructive syndrome (SOS). Approaches to reduce SOS and NRM using specialized myeloablative conditioning have been used and may be helpful.^{173,174} The estimated OS and NRM rates for myeloablative conditioning at 3 to 5 years range from 30% to 61% and 35% to 50%, respectively.¹⁷⁵ In a retrospective registry analysis of 289 patients with MF, allogeneic HCT resulted in long-term OS in approximately one third of patients, but the probability of long-term survival and NRM was dependent on the source of stem cells.¹⁷⁶ The 5-year post-transplant OS rates were 37%, 40%, and 30%, respectively, for HLA-matched sibling donor transplant, other related donor transplant, and unrelated donor (URD) transplant, respectively. The corresponding 5-year disease-free survival rates were 33%, 22%, and 27%, respectively. The NRM rate at 5 years was higher for URD transplant (50% compared to 35% and 38% for HLA-matched sibling donor transplant and other related donor transplant, respectively). In a prospective, multicenter study that evaluated allogeneic HCT with RIC in 103 patients with MF, the cumulative incidence of NRM at 1 year was 16% and the cumulative incidence of relapse at 3 years was 22%.¹⁶⁵ The estimated 5-year event-free survival (EFS) and OS rates were 51% and 67%, respectively. The NRM was significantly lower for patients with a completely matched donor (12% vs. 38%; $P = .003$). Other large retrospective registry analyses have also reported similar outcomes.^{168,169} In the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) analysis that included 233 patients who underwent allogeneic HCT using RIC for PMF, the probabilities of OS and PFS at 5 years were 47% and 27%, respectively.¹⁶⁸ The cumulative incidence of NRM and relapse/progression at 5 years were 24% and 48%, respectively. In the European Bone Marrow Transplantation Registry (EBMTR) analysis that included 193 patients who underwent transplantation for post-PV or post-ET MF, the 3-year OS rate, incidence of relapse, and NRM were 55%, 32%, and 28%, respectively.¹⁶⁹ Another study that included 2459 patients with MF who underwent allogeneic HCT reported an OS rate of 41% (95% CI, 39%–44%) and a disease-free survival rate of 32% (95% CI, 30%–35%) at 10 years.¹⁷⁷ In 1055 patients who were disease-free at 2 years, the 10-year OS and disease-free survival rates were 74% (71%–78%) and 64% (60%–68%), respectively. Age (>55 years) and donor type (HLA-identical sibling donor transplant vs. HLA-well-matched URD transplant or partially/mismatched URD transplant) have been the most important prognostic factors of OS and NRM. Among patients who underwent allogeneic HCT with RIC for PMF, the 5-year survival rates following HLA-identical sibling donor transplant, HLA-well-matched URD transplant, and partially/mismatched URD transplant were 56%, 48%, and 34%, respectively ($P = .002$) and the relative risk of NRM was also the lowest for HLA-identical sibling donor transplant (1%) compared to 3% and 9% for HLA-well-matched URD transplant and partial/mismatched URD transplant, respectively.¹⁶⁸ In patients who underwent allogeneic HCT with RIC for post-PV MF or post-ET MF, the overall 3-year cumulative incidence of NRM was significantly higher in patients >55 years (35% vs. 20% for younger patients; $P = .032$) and in those who underwent URD transplant (34% vs. 18% for those who had a related donor transplant; $P = .034$).¹⁶⁹ The results of a retrospective study by the European Society for Blood and Marrow Transplantation with patients with MF who underwent allogeneic HCT from an HLA-identical sibling or an URD identified age ≥ 60 years, Karnofsky performance status of <90% at the time of transplant, graft failure, acute graft-versus-host disease (GVHD) (grades III–IV), and disease progression or relapse as factors that were independently

associated with a higher mortality rate.¹⁷⁸ These factors, along with HCT-specific Comorbidity Index ≥ 3 and extensive chronic GVHD, were associated with higher NRM. The DIPSS risk score was not a prognostic factor.

Another retrospective multicenter study of 69 patients with chronic phase MF who were treated with allogeneic blood or marrow transplantation from a haploidentical donor and received cyclophosphamide post-transplantation reported an OS of 72% (95% CI, 59%–81%), a relapse-free survival (RFS) of 44% (95% CI, 29%–59%), and a GVHD-free RFS of 30% (95% CI, 17%–43%) at 3 years.¹⁷⁹ A cumulative incidence of 10% was obtained for grade 3–4 acute GVHD and 8% for extensive chronic GVHD.

A few studies have shown that larger spleen size may be associated with inferior outcomes after transplant, possibly reflecting an aggressive disease biology.^{179–181} A spleen size ≥ 22 cm or a prior splenectomy (HR, 6.37; 95% CI, 2.02–20.1; $P = .002$) and bone marrow grafts (HR, 4.92; 95% CI, 1.68–14.4; $P = .004$) were associated with a higher incidence of relapse.¹⁷⁹ A univariate analysis determined that a spleen size ≥ 17 cm or a prior splenectomy was associated with worse RFS (HR, 3.50; 95% CI, 1.18–10.37; $P = .02$) and a higher relapse rate (subdistribution HR not calculable; $P = .01$).¹⁸⁰ The results of a multivariate analysis by Polverelli et al¹⁸¹ demonstrated that splenectomy was associated with reduced NRM (HR, 0.64; 95% CI, 0.44–0.93; $P = .018$) and a higher risk of relapse (HR, 1.43; 95% CI, 1.01–2.02; $P = .042$), but no effect on OS (HR, 0.86; 95% CI, 0.67–1.12; $P = .274$).

In another study, DIPSS risk score has been shown to predict outcome after transplant.^{168,182} In the aforementioned CIBMTR analysis, there was a trend towards lower mortality rates in patients with low- or intermediate-1-risk disease, and higher NRM in patients with intermediate-2 or high-risk disease.¹⁶⁸ In another retrospective analysis of 170 patients with MF who received HCT, DIPSS risk score significantly correlated with mortality risk and NRM (HR for post-transplant mortality was 4.11 for high-risk disease compared to 3.15, 1.97, and 1, respectively, for intermediate-2, intermediate-1, and low-risk disease; the corresponding HRs for NRM were 3.41, 3.19, 1.41, and 1, respectively).¹⁸² The association of DIPSS risk score with relapse was not significant, although patients with higher-risk disease experienced more relapses than those with lower-risk disease. DIPSS risk scores prior to HCT have also been shown to correlate with OS following allogeneic HCT.^{168,183,184} However, in one retrospective analysis, the differences in OS between patients with intermediate-1 and intermediate-2-risk disease were not significantly different. In a multivariate analysis, only JAK2 wild-type, age ≥ 57 years, and the presence of constitutional symptoms were independent predictors of OS. The 5-year OS rates were 90%, 74%, and 50% for the presence of 0, 1, and 2 risk factors.¹⁸³ In another retrospective analysis that evaluated the impact of allogeneic HCT on survival in patients < 65 years of age at the time of diagnosis of PMF ($n = 438$; 190 patients received allogeneic HCT and 248 patients received conventional therapy), the relative risk of death after allogeneic HCT was 5.6 for patients with DIPSS low-risk disease, 1.6 for patients with intermediate-1-risk disease, 0.55 for patients with intermediate-2-risk disease, and 0.37 for patients with high-risk disease.¹⁸⁴

These findings suggest that outcomes following allogeneic HCT are better for patients with low- or intermediate-1-risk MF.^{168,182} However, since HCT is associated with a significant rate of transplant-related complications and morbidity that may not otherwise occur with nontransplant therapies in this group of patients, the overall benefit may be with non-transplant therapies.¹⁸⁵ Allogeneic HCT is associated with a clear benefit in patients with intermediate-2 or high-risk MF. A retrospective study of 544 patients with MF investigated the different prognostic models (IPSS, DIPSS, and DIPSS-Plus) and determined that the IPSS and DIPSS-plus models were most able to differentiate between the intermediate-1 and intermediate-2-risk categories.¹⁸⁶

The Myelofibrosis Transplant Scoring System (MTSS) is a model that takes into account clinical (age ≥ 57 years, Karnofsky performance status $< 90\%$, platelet count $< 150 \times 10^9/L$, and leukocyte count $> 25 \times 10^9/L$), molecular (presence of ASXL1 mutation and absence of CALR and MPL mutations), and transplant-specific factors (HLA-mismatched URD), and is designed to assess prognosis after allogeneic transplant in patients with primary and post-ET/PV MF.¹⁸⁷ It stratifies patients into four risk categories: low, intermediate, high, and very high. Validated in a cohort of 156 patients, the survival rates for these categories were 83% (95% CI, 71%–95%), 64% (95% CI, 53%–75%), 37% (95% CI, 17%–57%), and 22% (95% CI, 4%–39%), respectively ($P < .001$). Another study evaluating the performance of the MTSS model concluded that it may need to be refined as it did not distinctly stratify patients into four risk categories.¹⁸⁸ However, the authors note that it still has clinical value. When the risk levels were combined to give two new categories, standard (low and intermediate) and high (high and very high), the MTSS was better able to distinguish risk ($P < .001$). The OS at 3 years for the standard- and high-risk levels were 62% (95% CI, 49%–72%) and 25% (95% CI, 9%–45%), respectively. Further validation studies are needed to confirm these findings.

Impact of Mutational Status

CALR mutation is associated with higher OS rates and lower rate of NRM following allogeneic HCT in patients with PMF as well as post-PV or post-ET MF.^{189,190} Identification of HMR mutations (ASXL1, EZH2, SRSF2, TP53, IDH1, or IDH2 mutations) may be helpful in decision-making regarding allogeneic HCT in patients with MF.^{29,37–39,190} CBL, DNMT3A, and U2AF1 were associated with worse OS in patients with MF undergoing

allogeneic HCT.^{191,192} The results from another study also suggest inferior OS with ASXL1 mutations (subdistribution HR, 2.36; 95% CI, 0.85–6.6; P = .09).¹⁸⁰

In a study of 133 patients who underwent allogeneic HCT for PMF (n = 97) or post-ET/post-PV MF (n = 36), the 4-year OS rate was 82% for patients with CALR mutations compared to 56% for patients without CALR mutations (CALR wild-type). The NRM rate was also significantly lower in patients with CALR mutations compared with those who were CALR wild-type (4-year NRM rates were 7% and 31%, respectively; P = .024).¹⁸⁹ In another study that evaluated the impact of molecular genetics on the outcome after allogeneic HCT in patients with MF (PMF, n = 110; post-PV or ET MF, n = 46; and MF in transformation, n = 13), the results of a multivariate analysis showed that CALR mutation was an independent factor for lower NRM and improved PFS and OS.¹⁹⁰ ASXL1 and IDH2 mutations were independent risk factors for lower PFS, whereas no impact was observed for patients with triple-negative disease. As discussed earlier, CALR(-)/ASXL1(+) is associated with a poor prognosis (independent of the DIPSS-Plus risk score) in patients with PMF and this subset of patients should be considered for allogeneic HCT earlier in the disease course.⁴³

A small study with 18 patients with primary or post-ET MF found that MPL mutations were associated with a favorable outcome following allogeneic HCT with an OS rate and an RFS rate of 83.5% (95% CI, 65.9%–100%) at 5 years and a relapse rate of 5.5%.¹⁹³ The addition of mutational status to DIPSS-Plus can help improve the prediction of transplantation outcome.¹⁹⁴ Patients with ≥3 mutations along with CALR or JAK2 mutations had higher NRM and risk of relapse following transplant compared to those with fewer mutations.

Treatment Recommendations Based on Symptom Assessment and Risk Stratification

The selection of appropriate treatment should be based on the risk score, the presence of symptoms, and the disease stage. A clinical trial or consideration of a clinical trial is recommended for all patients with MF who require treatment with the aim of reducing bone marrow fibrosis, improving cytopenias and symptom burden, restoring transfusion independence, and/or preventing/delaying progression to AML.

Lower-Risk MF

Patients with asymptomatic lower-risk MF should be observed and monitored for signs and symptoms of disease progression with MPN-SAF TSS (MPN-10). Enrollment in a clinical trial is also an option. Ruxolitinib,¹¹⁴⁻¹¹⁶ peginterferon alfa-2a,¹¹⁰ or a clinical trial are included as options for patients with symptomatic disease. Hydroxyurea has been shown to be an effective treatment option for the hyperproliferative manifestations of lower-risk MF (thrombocytosis or leukocytosis). In a small study of 40 patients with symptomatic MF (constitutional symptoms, splenomegaly, thrombocytosis, leukocytosis, pruritus, and bone pain), treatment with hydroxyurea (500 mg/day, subsequently adjusted to the individual efficacy and tolerability) resulted in clinical improvement in 40% of patients.¹⁹⁵ Anemia induced by hydroxyurea was manageable with concomitant treatment. The Panel has included hydroxyurea as an option for symptomatic lower-risk MF, if the use of cytoreductive therapy would be symptomatically beneficial in selected patients with high platelet counts. Ruxolitinib, peginterferon alfa-2a, hydroxyurea, pacritinib (if platelets <50 x 10⁹/L), and momelotinib (category 2B) are listed as useful in certain circumstances options for the first-line treatment of patients with symptomatic lower-risk MF. In the event that peginterferon alfa-2a is unavailable, the use of other available pegylated interferons (eg, ropeginterferon alfa-2b-njft) is appropriate. For patients with anemia, see *Management of MF-Associated Anemia in the algorithm*.

Although the outcomes following allogeneic HCT are better for patients with lower-risk MF, due to the high transplantation-related morbidity and mortality, treatment decisions regarding allogeneic HCT should be individualized.^{168,182,184} Allogeneic HCT should be considered for lower-risk MF in patients with refractory, transfusion-dependent anemia, circulating blast cells >2% in peripheral blood, adverse cytogenetics, or molecular abnormalities.¹⁹⁶ Evaluation for allogeneic HCT is recommended for patients with low platelet counts or complex cytogenetics. The MTSS can be helpful in predicting post-transplant survival when counseling patients about transplant.¹⁸⁷

Higher-Risk MF

Referral to an HCT expert for allogeneic HCT evaluation is recommended for all patients with higher-risk MF that is DIPSS-Plus Int-1 or MIPSSintermediate or higher. Transplant is recommended for patients with higher-risk MF that is DIPSS-Plus or MYSEC Int-2 or high-risk disease or MIPSS70 or MIPSS 70+ high-risk.¹⁸² Transplant can also be considered in selective cases: RBC transfusion dependence, high-risk mutations (ie, ASXL1, RAS, TP53), or loss of response to JAK inhibitor therapy. The selection of patients for allogeneic HCT should be based on age, performance status, major comorbid conditions, psychosocial status, patient preference, and availability of caregiver. The MTSS can be helpful in predicting post-transplant survival when counseling patients about transplant and can be used to optimize patient selection, with low- and intermediate-risk being optimal.¹⁸⁷ For patients with >10% blasts in the peripheral blood, azacitidine with or without a JAK inhibitor may be considered prior to allogeneic HCT to reduce the blast percentage.¹⁹⁷ The results of several studies suggest that prior exposure to ruxolitinib may improve outcomes after allogeneic HCT.^{174,198-200} The guidelines recommend that JAK inhibitors should be considered for use in patients for at least 2 months prior to transplant in patients with splenomegaly and/or constitutional symptoms even if

the patient would otherwise be transplant eligible.^{174,198,199} JAK inhibitors can be tapered prior to or during conditioning to be completed before cell infusion. In patients with massive splenomegaly that does not respond to JAK inhibitors, alternative measures to reduce spleen size may be considered prior to transplant (eg, splenic radiation, splenic artery embolization, or splenectomy).^{201,202}

In a prospective phase II trial, 28 patients with MF were treated with ruxolitinib for at least 8 weeks prior to HCT and followed a taper schedule that ended 4 days before donor cell infusion.¹⁷⁴ Twenty-three patients underwent myeloablative conditioning while the remaining five underwent RIC. After termination of treatment with ruxolitinib, cytokine release syndrome was not observed, and engraftment was successful in all patients. Following transplant, the 2-year OS was 86% (95% CI, 61%–96%). Shanavas and colleagues¹⁹⁹ examined data from 100 patients with MF who were treated with JAK inhibitors prior to HCT. Sixty-six patients continued ruxolitinib therapy until transplant. Most of the observed symptoms were consistent with symptoms associated with MF and were mild or moderate. Two patients had a severe adverse occurrence and, as a result, HCT was delayed. Patients who displayed clinical improvement with the use of a JAK inhibitor also had more favorable outcomes posttransplant. At 2 years, the OS was 61% (95% CI, 49%–71%).

Similarly, a study by Chhabra et al¹⁹⁸ reported that treatment with ruxolitinib and management of splenomegaly with splenic irradiation prior to transplant, along with fludarabine/busulfan-based conditioning, led to more favorable outcomes. At 3 years, the OS was 81.1% (95% CI, 64.4%–90.5%) and the RFS was 78.4% (95% CI, 61.4%–88.5%). Another study assessing the use of ruxolitinib prior to RIC and transplant in patients with MF found that treatment with ruxolitinib significantly reduced symptom burden.²⁰⁰ Patients did not experience significant side effects while tapering off ruxolitinib and HCT was not delayed. A retrospective study with 551 patients with MF who underwent HCT determined that the NRM at 1 year (HR, 0.80; P = .32), and the EFS (HR, 0.81; P = .19) and OS (HR, 0.81; P = .21) rates at 2 years did not differ between patients who received ruxolitinib prior to transplant versus those who did not.²⁰³ However, patients with ruxolitinib pretreatment who had an ongoing spleen response at the time of transplant had a decreased risk of relapse (HR, 0.34; P = .04) and an improved 2-year EFS (HR, 0.61; P = .02).

Pacritinib has demonstrated significant activity resulting in $\geq 35\%$ spleen volume reductions and symptom improvement, even in patients with severe baseline cytopenias,^{92,93} and is a category 1, preferred option for patients with higher-risk MF with platelet count $< 50 \times 10^9/L$ who are not transplant candidates or for whom transplant is not currently feasible.

Momelotinib is a category 2B, other recommended regimen for these patients.¹⁵⁹ Enrollment in an appropriate clinical trial is also an option. The use of ruxolitinib at a lower dose (5 mg twice daily) has shown some efficacy, resulting in some reductions in spleen volume and improvement in total symptom score even in patients with low platelet counts at baseline (50–100 $\times 10^9/L$).¹³⁰ Enrollment in a clinical trial, ruxolitinib^{86,113,120–122} (category 1), fedratinib⁹⁴ (category 1), momelotinib,¹⁵⁹ or pacritinib^{92,93} (category 2B) are options for patients with higher-risk MF with symptomatic splenomegaly and/or constitutional symptoms and with platelet count $\geq 50 \times 10^9/L$ who are not candidates for transplant or for whom transplant is not currently feasible. A study by Hernandez-Boluda²⁰⁴ reported that patients with severe thrombocytopenia (platelet count $< 50 \times 10^9/L$) were in a higher risk category and had more instances of anemia and leukopenia. Patients with platelet count $< 50 \times 10^9/L$ experience a greater symptom burden and might benefit from symptomatically guided treatment options.²⁰⁵ For patients with anemia, see Management of MF-Associated Anemia in the algorithm.

Management of MF-Associated Anemia

Anemia is considered a negative prognostic risk factor for survival in patients with MF.⁹⁵ Symptomatic anemia is observed in $> 50\%$ of patients at the time of diagnosis.²⁰⁶ It is essential to assess for, and treat the most common alternative causes of anemia (ie, bleeding, nutritional deficiencies, hemolysis) before considering other treatment options. EPO-stimulating agents (ESAs), momelotinib, danazol, luspatercept-aamt, and immunomodulatory agents (lenalidomide, thalidomide, and pomalidomide) have also been evaluated for the management of MF-associated anemia. Because MF can be characterized by increased transforming growth factor beta (TGF- β) signaling and anemia related to increased TGF- β can be alleviated by inhibition of TGF- β signaling,²⁰⁷ luspatercept has garnered significant attention in the MF field and is the subject of a randomized phase III clinical trial for patients with RBC transfusion-dependent MF on JAK2 inhibitor therapy (NCT04717414). The phase II open-label ACE-536-MF-001 clinical trial assessed the safety and efficacy of luspatercept for MF-related anemia.²⁰⁸ Patients were divided into four groups: no transfusion dependence and no ruxolitinib treatment; transfusion dependence and no ruxolitinib treatment; no transfusion dependence and ruxolitinib treatment; and transfusion dependence and ruxolitinib treatment. Anemia response rate, defined as a ≥ 1.5 g/dL rise in hemoglobin from baseline in the non-transfusion dependent group and transfusion independence in the transfusion-dependent group, over 12 consecutive weeks in the primary treatment period was the primary endpoint. In the group with no transfusion dependence, 13.6% of patients who did not receive ruxolitinib achieved an anemia response (defined as a ≥ 1.5 g/dL hemoglobin increase from baseline), while 14.3% of patients who received ruxolitinib achieved an

anemia response. In the group with transfusion dependence, 9.5% of patients with no ruxolitinib treatment achieved an anemia response, while 26.3% of patients who received ruxolitinib achieved an anemia response. All groups had a decrease in the total symptom score; patients with no transfusion dependence who received ruxolitinib had the highest decrease. Overall, hypertension was the most common treatment-related adverse event. Luspatercept-aamt is FDA-approved for the treatment of anemia without previous ESA use in adults with very low- to intermediate-risk MDS who may require regular RBC transfusions; and for the treatment of anemia refractory or intolerant to prior ESA treatment that requires ≥ 2 RBC transfusions over 8 weeks in adults with very-low- to intermediate-risk myelodysplastic syndromes (MDS) with ring sideroblasts or with myelodysplastic/MPN with ring sideroblasts and thrombocytosis. The use of recombinant human EPO or darbepoetin alfa has resulted in anemia responses (transfusion independence with normal haemoglobin levels, sustained increase in hemoglobin levels [>2 g/dL] within 12 weeks, or $>50\%$ reduction in transfusion requirements within 12 weeks) in 45% to 60% of patients with MF.²⁰⁹⁻²¹¹ Lower serum EPO levels (<125 mU/mL), smaller spleen size, and low RBC transfusion requirements have been associated with favorable responses. In a study of 50 patients with MF and anemia, danazol therapy resulted in an anemia response in 30% of patients, and responses were less frequent in patients with transfusion dependency (19% compared to 44% in patients without transfusion requirements).²¹² Prostate cancer screening and monitoring of liver function tests, as well as the use of concomitant medications such as statins, are recommended over concerns for increased risk of rhabdomyolysis in patients receiving danazol for the management of MF-associated anemia.

In a post hoc analysis of the phase III SIMPLIFY-1 trial, treatment with momelotinib led to a greater transfusion independence rate at 24 weeks in both the subgroup with moderate/severe anemia (<10 g/dL) (momelotinib, 46.5%; ruxolitinib, 26.6%) and the subgroup with mild anemia (≥ 10 to <12 g/dL) (momelotinib, 80.8%; ruxolitinib, 50.7%).²¹³ Among patients with moderate/severe anemia who did not require transfusions at baseline, 72.0% of those treated with momelotinib maintained transfusion independence at 24 weeks, compared to 34.1% of those treated with ruxolitinib. In the subgroup with mild anemia, 86.4% of those treated with momelotinib maintained transfusion independence, compared to 57.9% of those treated with ruxolitinib.

Data from the phase III MOMENTUM trial showed that at 24 weeks, treatment with momelotinib resulted in a significantly higher transfusion independence rate (31% vs. 20%; one-sided $P = .0064$), and a spleen volume reduction of $\geq 35\%$ (23% vs. 3%; $P = .0006$) compared to treatment with danazol.⁹⁰ At 48 weeks, the transfusion independence rate and spleen volume reduction of $\geq 35\%$ were 57% and 43%, respectively, in the momelotinib group and 60% and 13%, respectively, in the danazol group who crossed over.⁹¹

Thalidomide (in escalating daily doses of 100–800 mg) has demonstrated very minimal efficacy, resulting in anemia response rates of 0% to 29%, and is also poorly tolerated.²¹⁴⁻²²⁰ A lower dose of thalidomide (50 mg/day), when used in combination with prednisone, is better tolerated, leading to improved anemia response rates (62%) compared to high-dose thalidomide monotherapy in the management of MF-associated symptomatic anemia (hemoglobin level <10 g/dL or symptomatic splenomegaly).²²¹ Lenalidomide, alone or in combination with prednisone, has also demonstrated modest efficacy in the management of MF-associated anemia, resulting in response rates of 19% to 32% with myelosuppression being the most common grade 3 or higher hematologic toxicity.²²²⁻²²⁵ Lenalidomide is more likely to induce better response rates in patients with isolated 5q deletion.²²⁶ In an analysis that reassessed the efficacy of thalidomide and lenalidomide in 125 patients with MF treated in three consecutive phase 2 trials, the combination of lenalidomide and prednisone was more effective and safer than single-agent thalidomide or lenalidomide.²²⁷ After a median follow-up of 42 months, the ORR was 38% for the combination of lenalidomide and prednisone compared to 34% and 16%, respectively, for lenalidomide and thalidomide. There was also a trend for a higher efficacy in patients receiving lenalidomide-based therapy ($P = .06$), and in a multivariate analysis the lenalidomide-based regimen was the only factor independently associated with a higher response rate.

Pomalidomide has also been evaluated as a treatment option for MF-associated anemia.^{228,229} In one phase II study, pomalidomide (with or without prednisone) resulted in similar response rates (39%) in patients with MF and anemia and/or thrombocytopenia and/or neutropenia, with a median response duration of 13 months.²²⁸ However, in another randomized study that evaluated pomalidomide in patients with MF and RBC transfusion dependence, the RBC transfusion independence response rates were similar for patients treated with pomalidomide and placebo.²²⁹

Studies are ongoing to evaluate the combination treatment of ruxolitinib with thalidomide or pomalidomide in patients with MF (NCT03069326 and NCT01644110).^{230,231} A response rate of 55% was obtained in a phase II study investigating the combination of ruxolitinib and lenalidomide in patients with PMF or post-PV/ET MF with anemia.²³² However, a dose interruption was needed in 75% of patients due to toxicity and the study was terminated early due to lack of efficacy.

In the COMFORT-II study, anemia was managed with packed RBC transfusions.²³³ In a small number of patients (13 out of 146 patients) who received both ruxolitinib and an ESA, the use of an ESA with ruxolitinib was well tolerated and did not impact the effectiveness of ruxolitinib. Another study that assessed the use of ESAs along with ruxolitinib (n = 9) or the addition of ESAs after treatment with ruxolitinib for a median of 4 months (n = 50) in patients with MF also showed that the concomitant use of an ESA with ruxolitinib was effective for the management of anemia in patients with MF.²³⁴ Fifty-four percent of patients achieved an anemia response (per IWG-MRT criteria) and, at 5 years, a response was observed in 76% of patients. Spleen reduction was reported in 78% of patients. These findings support the feasibility of administration of ESAs for the management of anemia in patients receiving ruxolitinib. However, ESAs are less effective for the management of transfusion-dependent anemia.²³⁵

For patients with MF-associated anemia and ongoing symptomatic splenomegaly and/or constitutional symptoms, enrollment in a clinical trial and momelotinib are preferred regimens. Pacritinib, as well as ruxolitinib combination, are listed as other recommended regimens. Luspatercept-aamt, ESAs (epoetin alfa or darbepoetin alfa) (if serum EPO <500 mU/mL) (category 2B), or danazol (category 2B) can be added to ruxolitinib.

For patients with MF-associated anemia and no symptomatic splenomegaly or constitutional symptoms, a clinical trial is preferred. ESAs (if serum EPO <500 mU/mL), luspatercept-aamt, danazol, pacritinib (category 2B), and momelotinib (category 2B) are other recommended regimens. Lenalidomide with prednisone for del(5q) is a category 2B, useful in certain circumstances option. This regimen should start as a combination followed by tapering of prednisone over 3 months. For patients with MF-associated anemia and splenomegaly and constitutional symptoms that are well controlled on a current JAK inhibitor, enrollment in a clinical trial is preferred. JAK inhibitor combinations are other recommended regimens. ESAs (if serum EPO <500 mU/mL), luspatercept-aamt, or danazol (category 2B) can be added to JAK inhibitors. Changing to pacritinib or momelotinib may be useful in certain circumstances. An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for any recommended systemic biologic therapy in the NCCN Guidelines. JAK inhibitors (ruxolitinib, fedratinib, momelotinib, or pacritinib) may be continued for the improvement of splenomegaly and other disease-related symptoms.

Treatment Response Criteria

In 2006, the IWG-MRT first published the response criteria for MF, and the responses were categorized as CR, PR, clinical improvement, PD, SD, and relapse.²³⁶ In 2013, these response criteria were revised by IWG-MRT and ELN to include MPN-SAF TSS as a quantifiable tool to assess changes in disease-related symptoms and stricter definitions of RBC transfusion dependency and independency.²³⁷ These response criteria were developed mainly for use in clinical trials. In addition to CR, PR, and clinical improvement, three other response categories (anemia response, spleen response, and symptoms response) were included in the revised 2013 IWG-MRT and ELN response criteria to quantify treatment-induced improvements in symptom burden, particularly anemia, splenomegaly, and constitutional symptoms.²³⁷ The revised response criteria recommend that symptoms should be evaluated by the MPN-SAF TSS and that symptom response requires $\geq 50\%$ reduction in the TSS.⁸² The revised 2013 IWG-MRT and ELN response criteria also require that a $\geq 35\%$ reduction in spleen volume should be confirmed by MRI or CT scan; volumetric imaging of the spleen is typically included in clinical trials to adjudicate this endpoint.²³⁷ In addition, a $\geq 35\%$ reduction in spleen volume by MRI or CT scan constitutes a spleen response regardless of that reported by physical examination. Additional criteria are also included for PD, SD, and relapse.

Morphologic response in bone marrow is required for CR. The criteria for PR require morphologic response in the peripheral blood (but not necessarily in the bone marrow). Patients meeting criteria for CR with inadequate blood count recovery are also included in the PR category to capture those patients who have achieved CR with persistent drug-induced cytopenia despite a morphologically normal bone marrow. The revised response criteria also include response categories for cytogenetic and molecular response. However, these are not required for CR assignment.

Monitoring Response and Follow-up Therapy for Lower-Risk and Higher-Risk MF

The goal of treatment is to reduce symptom burden and minimize the risk of leukemic transformation. Changes in symptom status could be a sign of disease progression. Therefore, change in symptom status should prompt evaluation of treatment efficacy and/or disease status. Evaluation of treatment efficacy should include CBC to assess normalization of blood counts, monitoring symptom status using MPN-SAF TSS, and monitoring spleen size either by palpation or imaging.²³⁷

The guidelines recommend monitoring for intolerance, response (anemia response, spleen response, and symptom response), signs, and symptoms of disease progression as clinically indicated during the course of treatment. Bone marrow aspirate and biopsy with NGS and karyotyping should be performed as clinically indicated (if supported by increased symptoms and signs of progression). Additional molecular testing using a multi-gene NGS panel to evaluate for HMR mutations associated with disease progression should be considered for patients with MF.^{37,38}

Continuation of JAK inhibitors is recommended for patients achieving response to initial treatment. In the COMFORT-I study, the majority of patients (91%) treated with ruxolitinib experienced significant improvements in individual MF-related symptoms ($\geq 50\%$ improvement in total symptom score as assessed by MF-SAF) and quality of life; most importantly, patients with a lesser degree of symptom improvement ($< 50\%$ improvement in total symptom score) also achieved improvements over placebo on these measures and other patient-reported outcomes.⁸³ The Panel acknowledges that clinical benefit may not reach the threshold of the 2013 IWG-MRT and ELN Response Criteria (ie, symptom response requires $\geq 50\%$ reduction in the MPN-SAF TSS) in patients receiving treatment with JAK inhibitors. Response assessment should be done based on the improvement of disease-related symptoms at the discretion of the clinician. The RR6 model may also be used to gauge response to ruxolitinib.¹⁴⁷ Continuation of JAK inhibitors is also recommended based on the discretion of the clinician, since a symptom response of $< 50\%$, as well as spleen volume reduction that does not meet the threshold of $> 35\%$ (reduction in palpable splenomegaly of $< 50\%$), may be clinically meaningful.

Disease-related symptoms may return to pretreatment levels over a period of approximately 1 week following discontinuation or interruption of ruxolitinib.²³⁸ Low platelet counts (at initiation or completion of therapy) and clonal evolution (acquisition of new mutations while on treatment with ruxolitinib) were associated with a significantly shorter survival after discontinuation of ruxolitinib.²³⁹ In a study that evaluated the outcomes of ruxolitinib discontinuation in patients with MF, after a median follow-up of 32 months, the median survival was 14 months among 42 patients who had molecular data at baseline; during follow-up, clonal evolution was seen in 14 patients (33%; ASXL1 mutation in 60% of patients).²³⁹ RBC transfusion dependence at baseline was the only clinical variable associated with clonal evolution; survival after discontinuation of ruxolitinib was 6 months for patients with clonal evolution compared to 16 months for those without clonal evolution. A population-based analysis of 290 patients with MF found that 50% of patients developed cytopenias after terminating treatment with ruxolitinib.²⁴⁰ The median OS after discontinuation was 11.1 months (95% CI, 8.4–14.5 months) and the median PFS was 6.0 months (95% CI, 4.4–8.3 months).

For patients with symptomatic lower-risk MF with intolerance, no response, or loss of response following initial treatment, an alternate option not used for initial treatment is recommended (clinical trial, ruxolitinib, peginterferon alfa-2a, hydroxyurea [if cytoreduction would be symptomatically beneficial], pacritinib [if platelets $< 50 \times 10^9/L$], or momelotinib [category 2B]). In the event that peginterferon alfa-2a is unavailable, the use of other available pegylated interferons (eg, ropeginterferon alfa-2b-njft) is appropriate. If anemia is present, see Management of MF-Associated Anemia in the algorithm.

For patients with higher-risk MF with platelet count $\geq 50 \times 10^9/L$ who are not candidates for transplant and who have intolerance, no response or loss of response following initial treatment, enrollment in a clinical trial or an alternate JAK inhibitor (ruxolitinib, fedratinib, momelotinib, or pacritinib [category 2B]) not used before is recommended.^{89,93,150,160} If anemia is present, see Management of MF-Associated Anemia in the algorithm.

JAK2 V617F Allele Burden

Reductions in JAK2 V617F allele burden have been observed in patients with MF with long-term fedratinib²⁴¹ or ruxolitinib therapy.^{123,242} In the COMFORT-I study, a $> 50\%$ reduction in JAK2 V617F allele burden were observed in 12% of patients (28 patients); 20 of these patients met the criteria for partial molecular response (PMR) and six patients had JAK2 V617F allele burden values below the quantifiable limit, meeting the criteria for complete molecular response (CMR).²⁴² The median times to PMR and CMR were 22 months and 28 months, respectively. JAK2 V617F allele burden reductions also correlated with spleen volume reductions. Achievement of JAK2 V617F negativity or JAK2 V617F allele burden reduction after allogeneic HCT has also been associated with a decreased incidence of relapse.^{243,244}

However, at the present time, the utility of JAK2 V617F allele burden reduction as a predictor of treatment efficacy remains unclear. In the 2013 IWG-MRT and ELN response criteria, cytogenetic and molecular responses are not required for CR assignment.²³⁷ Therefore, measurement of the JAK2 V617F allele burden is not currently recommended for use in routine clinical practice to guide treatment decisions.

Supportive Care

Supportive care for disease-related symptoms should be an integral part of clinical management during the course of treatment. This should include assessment and monitoring of symptom status and counseling for identification, assessment, and management of cardiovascular risk factors (eg, smoking, diet, exercise, hypertension, diabetes mellitus, lipid management) and thrombotic and hemorrhagic risk factors.

Transfusion support should include platelet transfusions for thrombocytopenic bleeding or platelet count $< 10 \times 10^9/L$ and RBC transfusions for symptomatic anemia.²⁴⁵ The use of leukocyte-reduced blood products is recommended in transplant candidates to prevent HLA alloimmunization and reduce the risk of cytomegalovirus transmission. Antifibrinolytic agents should be considered for bleeding that is refractory to

transfusions. Iron chelation could be considered for patients who have received >20 transfusions and/or ferritin >2500 ng/mL in patients with lower-risk disease. However, the role of iron chelation remains unclear. Specific warnings and precautions regarding serious bacterial, mycobacterial, fungal, and viral infections, including herpes zoster and John Cunningham virus (JCV), which is the causative agent of progressive multifocal leukoencephalopathy, have been reported in patients receiving ruxolitinib and are described in the prescribing information. Patients should be monitored for signs and symptoms of infections. Serious infections should be resolved prior to initiation of ruxolitinib. Vaccinations are recommended as outlined in the NCCN Guidelines for the Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections (available at www.NCCN.org). A recombinant (killed) zoster vaccine may be considered for patients on, or prior to, treatment with a JAK inhibitor. In patients who have had a splenectomy, vaccinations and antibiotic prophylaxis should be given per the Infectious Diseases Society of America (IDSA) Guidelines. Growth factor support (granulocyte colony-stimulating factor [G-CSF] or granulocyte-macrophage colony-stimulating factor [GM-CSF]) should be considered for recurrent infections with neutropenia. However, these should be used with caution in patients with an enlarged spleen since the use of G-CSF or GM-CSF has been associated with splenic rupture.²⁴⁶ Cytoreductive therapy (eg, hydroxyurea) could be considered for the management of hyperproliferative manifestations of PMF (thrombocytosis or leukocytosis).¹⁹⁵ Prophylaxis for tumor lysis syndrome should be considered for patients undergoing induction chemotherapy for advanced-stage MF or disease progression to AML.

Management of Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia

Referral to specialized centers with expertise in the management of MPN is strongly recommended for all patients diagnosed with PV or ET.

Risk Stratification

Studies have shown that leukocytosis at diagnosis is associated with higher risk of thrombosis and major hemorrhage in patients with PV and ET.²⁴⁷⁻²⁵² Data from some studies suggest that the prognostic significance of leukocytosis for the risk of recurrent thrombosis may be significant only in patients <60 years of age,^{253,254} and other studies have reported that leukocytosis at diagnosis is not associated with the risk of subsequent thrombosis.²⁴⁸ Thrombocytosis (platelet count >1000 x 10⁹/L) has been associated with an immediate risk of major hemorrhage but not with the risk of thrombosis in patients with ET.²⁵¹ In fact, some studies have reported that elevated platelet counts at diagnosis (>1000 x 10⁹/L) are associated with significantly lower rate of thrombosis; this association was significant even in patients with JAK2-mutated ET.^{249,250} The potential benefit of initiation of cytoreductive therapy based on elevated blood counts (leukocytosis or thrombocytosis) at the time of diagnosis has not been evaluated in prospective studies.

Arterial/Venous Thrombosis Score

In a multivariable analysis of 1057 patients with MPN (training cohort), prior arterial thrombosis, age >60 years, presence of cardiovascular risk factors, and presence of TET2 or DNMT3A mutations were identified as independent predictors of arterial thrombosis and were used to calculate an arterial thrombosis score.²⁵⁵ This model stratified patients into two risk categories: low risk (0.37% patients-year) and high risk (1.19% patients-year), and was deemed to be superior when compared to the two-tiered conventional risk model in the training cohort, regardless of the MPN subtype. The arterial thrombosis score model was also validated in two external cohorts. A prior history of venous thrombosis and the presence of JAK2 V617F mutation with VAF ≥50% were identified as independent predictors of venous thrombosis and were used to calculate a venous thrombosis score. This model stratified patients into three risk categories: low risk, intermediate risk, and high risk. However, this model had a low prediction potential and was found to be similar to the two-tiered conventional risk model.

Polycythemia Vera

Conventional Risk Model

Advanced age (ie, >60 years) and history of thrombosis are the most consistent risk factors associated with the risk of thrombosis.²⁵⁶ In a cohort of 1638 patients with PV who were screened for inclusion in the ECLAP trial, age >65 years and a previous history of thrombosis were the two most important prognostic factors associated with an increasing risk of cardiovascular events resulting in the identification of three different risk groups: low risk (age <65 years and no prior history of thrombosis), intermediate risk (age <65 years with prior thrombosis or age ≥65 years without prior thrombosis), and high risk (age ≥65 years with prior thrombosis). There is a consensus to use age ≥60 years or history of thrombosis as prognostic factors for the risk of thrombosis.^{257,258}

MIPSS-PV

In a study of 336 patients with PV, the presence of SRSF2 mutation, age >67 years, leukocyte count ≥15 x 10⁹/L, and history of thrombosis were identified as independent risk factors for survival.²⁵⁹ Based on these findings, MIPSS-PV was developed. Patients were stratified into three risk categories: low risk, intermediate

risk, and high risk, with a median OS of 24 years, 13.1 years, and 3.2 years, respectively. Further studies are needed to validate these findings.

Essential Thrombocythemia

IPSET-Thrombosis

In an analysis of 867 patients with ET, age ≥ 60 years, leukocyte count $\geq 11 \times 10^9/L$, and prior thrombosis were significantly associated with inferior survival.²⁶⁰ Based on these findings, IPSET was developed to stratify patients at the time of diagnosis into three risk categories: low risk, intermediate risk, and high risk. The median survival was not reached for the low-risk group and the median survival was 24 years and 14 years, respectively, for the intermediate-risk and high-risk groups. In a subsequent analysis of 891 patients with ET, age >60 years, history of thrombosis, cardiovascular risk factors, and presence of JAK2 V617F mutation retained their prognostic significance regarding thrombosis risk in multivariable analysis.²⁶¹ Thus, a modified prognostic model (IPSET-thrombosis) including cardiovascular risk factors and presence of JAK2 V617F mutation status as additional risk factors was developed to stratify patients into the same three groups with significantly different thrombosis-free survival: 87% after 15-year follow-up for patients with low-risk disease and 50% after 7-year follow-up for patients with high-risk disease.²⁶¹ In the intermediate-risk group, the thrombosis-free survival rate for the first 10 years was closer to that of the low-risk group and then progressively reached the high-risk survival rate in the subsequent 5 years.

Further analysis of the IPSET-thrombosis showed that among the patients with low-risk disease, the risk of thrombosis was significantly lower in patients with JAK2-negative/unmutated ET in the absence of cardiovascular risk factors (0.44%) compared to the risk of thrombosis in patients with JAK2 unmutated ET in the presence of cardiovascular risk factors (1%).²⁶² The risk of thrombosis in the presence of JAK2 mutation without cardiovascular risk factors and in the presence of both JAK2 mutation and cardiovascular risk factors was 2% and 3%, respectively. These findings led to the development of revised IPSET-thrombosis that stratifies patients into four different risk groups: very low risk (age ≤ 60 years, no JAK2 mutation, and no prior history of thrombosis); low risk (age ≤ 60 years, JAK2 mutation, and no prior history of thrombosis); intermediate risk (age >60 years, no JAK2 mutation, and no prior history of thrombosis); and high risk (history of thrombosis at any age; or age >60 years with JAK2 mutation). The revised IPSET-thrombosis has also been validated in an independent cohort of 585 patients.^{262,263}

CALR mutation status, however, did not have a significant impact on the IPSET-thrombosis prognostic score for predicting the risk of thrombosis.⁵⁴ While the incidences of thrombosis were slightly lower in patients with CALR-mutated ET than in those with JAK2-mutated ET, in multivariable analysis, CALR mutation status did not retain the association with the risk of thrombosis in low-risk and intermediate-risk groups. In part, this may be explained by the fact that CALR mutation status tended to cluster with other lower-risk features. The significance of CALR mutations and the risk of thrombosis could not be evaluated in the high-risk group since there was a lower proportion of patients with the CALR mutation in this group.

MIPSS-ET

In a study of 451 patients with ET, the presence of adverse mutations (ie, SF3B1, SRSF2, TP53, U2AF1), age >60 years, male sex, and leukocyte count $\geq 11 \times 10^9/L$ were identified as independent risk factors for survival.²⁵⁹ Based on these findings, MIPSS-ET was developed. Patients were stratified into three risk categories: low risk, intermediate risk, and high risk, with a median OS of 34.4 years, 14.1 years, and 7.9 years, respectively. Further studies are needed to validate these findings.

“Triple A” Risk Model

The prognostic AAA risk model for ET is based on age, absolute neutrophil count, and absolute lymphocyte count. Data from 598 patients were used and this model was validated in an external cohort of 485 patients. Four risk categories were identified: low risk (47-year median survival), intermediate-1 risk (20.7-year median survival; HR, 3.8), intermediate-2 risk (13.5-year median survival; HR, 12.7), and high risk (8-year median survival; HR, 30.1). Age ≥ 50 years, ANC $\geq 8 \times 10^9/L$, absolute lymphocyte count $< 1.7 \times 10^9/L$ were identified as independent predictors of survival.

Treatment Options

Antiplatelet Therapy

The safety and efficacy of low-dose aspirin for the prevention of thrombotic complications in PV were established in a multicenter trial in patients with no contraindication to aspirin therapy and no history of a thrombotic event (ECLAP study; 518 patients).²⁶⁴ The use of aspirin resulted in a significant reduction (60%) of combined risk of nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, pulmonary embolism, major venous thrombosis, or death from cardiovascular causes ($P = .03$) and the incidence of major bleeding was not significantly increased in the aspirin group. The role of maintaining the hematocrit level below 45% in patients receiving treatment was established in the CYTO-PV study.²⁶⁵ In this randomized study of 365 patients with PV treated with phlebotomy and/or hydroxyurea, the hematocrit target of $<45\%$ resulted in a significantly lower rate of cardiovascular death and major thrombotic events (primary endpoint) than a hematocrit target

of 45% to 50%.²⁶⁵ After a median follow-up of 31 months, death from cardiovascular causes or major thrombotic events was recorded in 3% (5 of 182 patients) of patients with a hematocrit level of <45% compared to 10% (18 of 183 patients) of patients with a haematocrit level of 45% to 50% ($P = .007$).

The efficacy of low-dose aspirin for the prevention of thrombosis in patients with ET has not been evaluated in randomized clinical trials. The data supporting the use of aspirin in patients with ET is based on the extrapolation of results from the ECLAP study that evaluated the efficacy of aspirin in patients with PV and the results of retrospective analyses.^{266,267} Results from one retrospective analysis suggest that aspirin may be effective for the prevention of thrombosis in patients with low-risk JAK2-mutated ET and in those with cardiovascular risk factors.²⁶⁶ Observation may be appropriate for all other patients with low-risk ET. In this retrospective analysis of 300 patients with low-risk ET managed with aspirin ($n = 198$) or observation ($n = 102$), the incidences of venous thrombosis were higher for those with JAK2 V617F-positive ET not receiving any antiplatelet therapy; patients with cardiovascular risk factors had increased rates of arterial thrombosis while on observation.²⁶⁶

Cytoreductive Therapy

Hydroxyurea,^{265,268,269} peginterferon alfa,²⁷⁰⁻²⁷³ and ropeginterferon alfa-2b^{274,275} have been shown to be effective for the prevention of thrombotic complications in patients with PV. In a nonrandomized study of 51 patients with PV, the use of hydroxyurea along with phlebotomy as needed significantly reduced the risk of thrombosis compared to a historical control of patients treated with phlebotomy alone.²⁶⁸ Long-term follow-up of this study (after a median follow-up of 9 years) showed that prolonged use of hydroxyurea was associated with leukemic transformation (6% compared to 2% for phlebotomy).²⁷⁶ However, an analysis from the ECLAP study identified older age and the use of other alkylating agents (eg, P32, busulfan, pipobroman) but not hydroxyurea alone as an independent risk factor for leukemic transformation.²⁷⁷ In the randomized trial that compared hydroxyurea and pipobroman as first-line therapy in 285 patients with PV <65 years of age, the cumulative incidence of leukemic transformation was significantly higher with pipobroman than with hydroxyurea.²⁶⁹ At a median follow-up of 15 years the incidences of leukemic transformation were 17% and 34%, respectively, for hydroxyurea and pipobroman.

In a phase II multicenter study of 40 patients with PV, peginterferon alfa-2a resulted in high rates of complete hematologic response (CHR; 95%) and CMR (24%) with limited toxicity.²⁷¹ At a median follow-up of 31 months, 36 patients with a response remained phlebotomy free. A phase II trial that included 43 patients with PV reported a CHR rate of 77% and a CMR rate of 20% after a median follow-up of 83 months.²⁷³ The duration of response was longer among patients with CMR (70 months) than for those with CHR (65 months). The presence of TET2, ASXL1, EZH2, DNMT3A, and IDH1/2 mutations was associated with non-achievement of CMR.²⁷² Patients with both JAK2 V617F and TET2 mutations at initiation of treatment had a less significant reduction in JAK2 V617F allele burden compared to those with JAK2-mutated/TET2 wild-type disease.

A phase III study comparing hydroxyurea to peginterferon alfa-2a in patients with high-risk PV or ET reported no significant difference in CR rates at 12 months (37% vs. 35%; $P = .80$).²⁷⁸ However, the authors note that with prolonged treatment, hydroxyurea elicited a greater number of histopathologic responses, while peginterferon-alfa-2a resulted in a greater reduction in the JAK2 V617F mutation burden. Grade 3 or higher adverse events, irrespective of cause, also occurred more frequently with peginterferon alfa-2a treatment (46% vs. 28% for hydroxyurea).

Hydroxyurea,²⁷⁹⁻²⁸¹ peginterferon alfa-2a,^{272,273} and possibly anagrelide²⁸⁰⁻²⁸³ have been shown to be effective for the prevention of venous thrombotic complications in patients with high-risk ET.

In a study of 114 patients with high-risk ET (>60 years and high risk of thrombosis) randomized to receive hydroxyurea ($n = 56$), which was administered to maintain the platelet count <600 x 10⁹/L or no myelosuppressive therapy ($n = 58$), the incidences of thrombotic episodes were significantly lower in patients treated with hydroxyurea (3.6% compared to 24% in patients with no myelosuppressive therapy; $P = .003$).²⁷⁹ In another randomized study of 809 patients with high-risk ET, hydroxyurea plus low-dose aspirin was superior to anagrelide plus low-dose aspirin.²⁸⁰ Patients in the hydroxyurea arm initially received the drug at a dose of 0.5 to 1 g daily, while those in the anagrelide arm received the drug at a dose of 0.5 mg twice daily. The dose of the drugs was adjusted subsequently to keep the platelet count at <400 x 10⁹/L. After a median follow-up of 39 months, the long-term control of platelet counts was equivalent in both groups and anagrelide plus aspirin was better in the prevention of venous thrombosis ($P = .006$). However, the incidences of arterial thrombosis ($P = .004$), serious hemorrhage ($P = .008$), and transformation to MF ($P = .01$) were higher with anagrelide plus aspirin. In addition, treatment discontinuation rate was also significantly higher with anagrelide plus aspirin. The diagnosis of ET in this trial was based on the Polycythemia Vera Study Group criteria. A phase III randomized study showed that anagrelide was not inferior to hydroxyurea as first-line therapy for the prevention of thrombotic complications in patients with high-risk ET diagnosed according to the WHO criteria.²⁸¹ In this study, 259 patients were randomized to either hydroxyurea ($n = 122$) or anagrelide ($n = 137$). The dose of the drugs was increased until platelet counts were maintained at a normal level (≤ 450 x 10⁹/L) or close to it (>450 x 10⁹/L to 600 x 10⁹/L). After a total observation time of 730 patient-

years, there was no significant difference between anagrelide and hydroxyurea in the incidences of arterial or venous thrombotic events, severe bleeding, or rates of discontinuation. Another study showed that over a median period of 10 years, patients taking anagrelide experienced fewer minor arterial events ($P < .001$), had more major arterial events ($P = .049$), and had improved OS ($P = .001$) and PFS ($P = .004$) compared to patients taking hydroxyurea and aspirin.²⁸³

In a phase II trial that included 40 patients with ET, peginterferon alfa-2a induced a CHR rate of 73% and a CMR rate of 9% after a median follow-up of 83 months.²⁷³ The presence of TET2, ASXL1, EZH2, DNMT3A, and IDH1/2 mutations was associated with non-achievement of CMR.²⁷² Patients with both JAK2 V617F and TET2 mutations at initiation of treatment had a less significant reduction in JAK2 V617F allele burden compared to those with JAK2-mutated or TET2 wild-type disease. The phase II Myeloproliferative Disorders Research Consortium-111 study consisted of patients with high-risk ET ($n = 65$) or PV ($n = 50$) that is resistant or intolerant to hydroxyurea. Treatment with peginterferon alfa-2a resulted in a 12-month ORR of 69% and 60%, respectively.²⁸⁴ Patients with ET who have a CALR mutation had increased CHR rates compared to those without a CALR mutation. Fourteen percent of patients discontinued treatment due to adverse events.

In the phase II Low-PV trial comprising 127 patients, a higher proportion of patients treated with ropeginterferon-alfa2b-njft in addition to phlebotomy achieved the primary endpoint, defined as the maintenance of a median hematocrit level of $\leq 45\%$ over 12 months in the absence of disease progression, when compared to those treated with phlebotomy alone (81% vs. 51%; $P < .001$).²⁷⁵ At 24 months, the response rates were maintained (ropeginterferon-alfa-2b-njft with phlebotomy, 83%; phlebotomy alone, 59%; $P = .02$).

In the phase III PROUD-PV trial, patients received either ropeginterferon alfa-2b-njft ($n = 127$) or hydroxyurea ($n = 127$).²⁷⁴ The composite primary endpoint was the achievement of CHR and normal spleen size by imaging. At 12 months, noninferiority was not demonstrated ($P = .23$) with 21% of patients in the ropeginterferon alfa-2b-njft group and 28% in the hydroxyurea group achieving the composite primary endpoint. Not accounting for the spleen, 43% of patients achieved CHR in the ropeginterferon alfa-2b-njft group compared to 46% in the hydroxyurea group ($P = .63$). At the end of the 12-month PROUD-PV trial, patients were eligible to enter the CONTINUATION-PV extension study. Patients taking ropeginterferon alfa-2b-njft ($n = 95$) remained on the drug and those taking hydroxyurea received best available therapy ($n = 76$), chosen by the investigator. The co-primary endpoints were the achievement of CHR and normal spleen size as well as CHR accompanied by improved disease burden. Patient response to ropeginterferon alfa-2b-njft improved over time and, at 36 months, was significantly higher as CHR with improved disease burden was reported in 53% of patients, compared to 38% in the hydroxyurea group ($P = .044$). However, there was no significant difference at 36 months in terms of CHR with normal spleen size, with a response rate of 42% in the ropeginterferon alfa-2b-njft group and 30% in the hydroxyurea group ($P = .16$). Not accounting for the spleen, CHR was reported in 71% of patients in the ropeginterferon alfa-2b-njft group and in 51% of patients in the hydroxyurea group ($P = .012$). Across both studies, the most common grade 3 and 4 adverse occurrences for patients on ropeginterferon alfa-2b-njft were increased γ -glutamyltransferase and alanine aminotransferase and for those on hydroxyurea were leucopenia and thrombocytopenia.

Data from the PROUD-PV and CONTINUATION-PV trials at 5 years revealed a CHR rate and molecular response rate of 55.8% and 69.1%, respectively, in patients treated with ropeginterferon alfa-2b-njft compared to 44.0% (rate ratio, 1.30; $P = .0974$) and 21.6% (rate ratio, 3.04; $P < .0001$), respectively, in patients treated with best available therapy, which was mostly hydroxyurea.²⁸⁵ In the ropeginterferon alfa-2b-njft group, the median JAK2 V617F allele burden decreased from 37.3% at baseline to 8.5% at 60 months whereas in the best available therapy group, a decrease was observed at 12 months (38.1% at baseline to 18.2%) but at 60 months, the percentage was at 44.4% ($P < .0001$). The rates of treatment-related adverse events were similar in both groups, irrespective of prior treatment with hydroxyurea. At 72 months, patients treated with ropeginterferon alfa-2b-njft maintained a higher CHR rate compared to those treated with best available therapy (54.5% vs. 34.9%; $P = .02$).²⁸⁶ After 6 years, 66.0% of patients in the ropeginterferon alfa-2b-njft arm had a molecular response compared to 19.4% in the control arm ($P < .0001$), with a median JAK2 V617F allele burden of 8.5% and 50.4%, respectively ($P < .0001$), at 72 months. Patients in the former group also had a significantly higher probability of EFS (0.94 vs. 0.82 in the control group; $P = .04$), with 5.3% of patients in the former group having a risk event (thromboembolic event, 2; MF, 1; death, 2) versus 16.2% in the control group (thrombotic event, 5; MF, 2; acute leukemia, 2; death, 2). Ropeginterferon alfa-2b-njft was FDA-approved in 2021 for the treatment of adult patients with PV.

Ruxolitinib

A futility analysis of the phase IIb RuxoBEAT study showed that in patients with PV with no prior treatment, ruxolitinib resulted in a decrease in the median hematocrit, the median number of phlebotomies received per year, and the median pruritus scores at 6 months.²⁸⁷ Adverse events were reported in 24 out of 28 patients. The results of the phase III randomized trial (RESPONSE) confirmed that ruxolitinib is superior to best available therapy (hydroxyurea, interferon or pegylated interferon, pipobroman, anagrelide,

lenalidomide, thalidomide, or observation with the use of aspirin) at controlling hematocrit and improving splenomegaly and symptoms in patients with PV.^{87,288,289} In this study, 222 patients with PV who are phlebotomy-dependent with splenomegaly and whose disease had an inadequate response to or was intolerant of hydroxyurea were randomized to receive ruxolitinib (110 patients) or best available therapy (112 patients).⁸⁷ The primary endpoint was hematocrit control without phlebotomy and at least a 35% reduction in spleen volume (as assessed by imaging) by 32 weeks. Patients randomized to best available therapy were eligible to cross over to ruxolitinib after 32 weeks if the primary endpoint was not met or if there were signs of disease progression. After 32 weeks, hematocrit control was achieved in 60% of patients treated with ruxolitinib compared to 20% of patients treated with best available therapy. A reduction in spleen volume ($\geq 35\%$), CHR, and at least a 50% reduction in symptom burden were achieved in 38%, 24%, and 49% of patients, respectively, in the ruxolitinib group and in 1%, 9%, and 5% of patients, respectively, in the best available therapy group. The incidences of grade 3/4 anemia and herpes zoster infection were higher among patients treated with ruxolitinib (occurring in 2% and 6% of patients, respectively, compared to 0% of patients treated with best available therapy). The 80-week follow-up data confirmed the long-term efficacy of ruxolitinib, and the probability of maintaining CHR for ≥ 80 weeks was 69%.²⁸⁸ Ruxolitinib was also associated with a lower rate of thromboembolic events (1.8% and 4.1%, respectively, for patients originally randomized to ruxolitinib and for those receiving ruxolitinib after crossover compared to 8.2% for those receiving best available therapy). The 5-year follow-up of the RESPONSE study further confirmed the safety and efficacy of ruxolitinib as a long-term option for patients with PV that is resistant to or intolerant of hydroxyurea.²⁹⁰ By week 80, patients who did not cross over to the ruxolitinib arm discontinued the study. The probability of maintaining the primary endpoint response, complete hematologic remission, and overall clinicohematologic response at 5 years was 74% (95% CI, 51%–88%), 55% (95% CI, 32%–73%), and 67% (95% CI, 54%–77%), respectively. Compared to the best available therapy study arm, the patients in the ruxolitinib study arm experienced fewer thromboembolic and nonhematologic adverse events.

In a subsequent phase IIIb study (RESPONSE-2), ruxolitinib was shown to be effective for the treatment of PV with an inadequate response to hydroxyurea in patients without splenomegaly.²⁹¹ A follow-up study performed 80 weeks later revealed sustained CHR in 24% of patients receiving ruxolitinib compared to 3% of patients receiving best available therapy.²⁹² Of those receiving best available therapy, 77% crossed over to the ruxolitinib arm after week 28. At 80 weeks, patients discontinued best available therapy.²⁹³ At 5 years, durable hematocrit control was reported in 22% of patients in the ruxolitinib group.²⁹³ The results of another phase III study showed that ruxolitinib was also effective and resulted in improvements in symptoms (although non-significant) compared to hydroxyurea in patients with well-controlled PV; however, other disease-associated symptoms were reported.²⁹⁴

Results from the phase II MAJIC-PV study demonstrated the benefit of ruxolitinib over best available therapy in patients with PV that is resistant or intolerant to hydroxyurea.²⁹⁵ Forty-three percent of patients treated with ruxolitinib achieved a CR within 1 year compared to 26% of patients treated with best available therapy (OR, 2.12; 90% CI, 1.25–3.60; $P = .02$). Ruxolitinib treatment also led to more frequent molecular responses, which were associated with improved PFS, EFS, and OS. The presence of additional driver mutations negatively impacted EFS. The phase II MAJIC-ET trial investigated the efficacy of ruxolitinib versus best available therapy in patients with ET that is resistant or intolerant to hydroxyurea.⁸⁸ The CR rates at 1 year, as well as occurrence of thrombosis, hemorrhage, and disease transformation at 2 years were similar in both groups. Ruxolitinib use was associated with a decrease in some disease-related symptoms, with a median total symptom score reduction of 32%, compared to 0% for patients receiving best available therapy ($P = .03$). An expanded analysis of the trial revealed that the presence of TP53 and splicing factor mutations led to poorer transformation-free survival.²⁹⁶ Treatment with ruxolitinib did not alleviate disease transformation. Another phase II study found that long-term treatment with ruxolitinib in patients with ET that is refractory to or intolerant of hydroxyurea led to lasting reductions in platelet counts and amelioration of ET-related symptoms.²⁹⁷

Treatment Recommendations Based on Risk Stratification

Treatment options should be individualized based on age and history of thrombosis for patients with PV,²⁵⁶ and the revised IPSET-thrombosis is recommended for the risk stratification of patients with ET.^{262,263}

Polycythemia Vera

Low Risk (Age <60 years and no prior history of thrombosis)

Aspirin (81–100 mg/day), phlebotomy (to maintain hematocrit <45%), and the management of cardiovascular risk factors are recommended for all patients with low-risk PV.^{264,265} In the CYTO-PV study, the haematocrit target was the same for both males and females. No thrombotic event was observed in the 66 females with hematocrit of <45% compared to nine events reported in the 72 females with a hematocrit target of 45% to 50%.²⁶⁵ However, normal hematocrit levels vary in males (42%–54%) and females (38%–46%). While the target hematocrit level of <45% may be adequate for the majority of patients, there may be situations in

which a lower hematocrit cutoff may be appropriate and it should be individualized (eg, for patients with progressive symptoms).

High Risk (Age ≥ 60 years and/or prior history of thrombosis)

In addition to aspirin and phlebotomy, cytoreductive therapy is also used to reduce the risk of thrombotic complications in patients with high-risk PV. Management of cardiovascular risk factors is recommended. Cytoreductive therapy with aspirin (81–100 mg/day) for vascular symptoms and phlebotomy (to maintain hematocrit $<45\%$) is recommended. Cytoreductive therapy options comprise hydroxyurea (preferred regimen), ropeginterferon alfa-2b-njft (preferred regimen), peginterferon alfa-2a (other recommended regimen), and ruxolitinib (useful in certain circumstances). Peginterferon alfa-2a is an option for younger patients or in pregnant patients in need of cytoreductive therapy. In the event that peginterferon alfa-2a is unavailable, the use of other pegylated interferons (eg, ropeginterferon alfa-2b-njft) is appropriate.

Essential Thrombocythemia

Very-Low Risk (Age ≤ 60 years without JAK2 mutation and no prior history of thrombosis), Low Risk (age ≤ 60 years with JAK2 mutation and no prior history of thrombosis), or Intermediate Risk (>60 years, no JAK2 mutation, and no prior history of thrombosis)

As discussed above, the efficacy and safety of low-dose aspirin in patients with ET has not been evaluated in randomized clinical trials. The results of a systematic review also suggest that the risks and benefits of antiplatelet therapy in patients with ET remain highly uncertain.²⁹⁸ Observation is appropriate for patients with very-low-risk, low-risk, and intermediate-risk ET. Aspirin (81–100 mg/day) is an option for patients with very-low-risk (with vasomotor/microvascular disturbances), low-risk, or intermediate-risk ET. Aspirin should be used with caution in patients with acquired VWS who have an increased risk of bleeding. In one study, patients with ET and no high-risk factors for thrombosis or extreme thrombocytosis were given either aspirin alone ($n = 176$) or aspirin with hydroxyurea ($n = 182$).²⁹⁹ The dose of hydroxyurea was adjusted in order to maintain platelet count between $200 \times 10^9/L$ to $400 \times 10^9/L$. The results showed that this combination did not decrease the incidence of vascular events and myelofibrotic or leukemic transformation.

A report from a retrospective analysis suggests that the use of low-dose aspirin may not be beneficial in patients with low-risk CALR-mutated ET.²⁶⁷ In an analysis that evaluated the benefit-to-risk ratio of low-dose aspirin in 433 patients with low-risk ET (271 patients with a CALR mutation and 162 patients with a JAK2 V617F mutation) who were on antiplatelet therapy or observation, low-dose aspirin did not affect the risk of thrombosis but was associated with a higher incidence of bleeding in patients with CALR-mutated ET.²⁶⁷ These findings have to be confirmed in prospective clinical trials.

In carefully selected patients, twice-daily aspirin at a 100-mg dose has been found to be more effective than once-daily aspirin (100 mg), a finding that has yet to be confirmed in randomized controlled studies.^{300,301} One randomized trial found that a dosing interval of 12 hours heightened the effectiveness of low-dose aspirin as an antiplatelet drug.³⁰² A study that compared once-daily aspirin (75 mg) to twice-daily aspirin (37.5 mg per dose) found that the twice-daily schedule led to improved platelet inhibition.³⁰³ Aspirin twice daily may be considered for patients with refractory symptoms.^{300,301} At the present time, the risks and benefits of higher dose aspirin (>100 mg) must be weighed based on the presence of vasomotor symptoms versus the risk of bleeding. It may be appropriate in carefully selected patients as clinically indicated.

High Risk (History of thrombosis at any age; or age >60 years with JAK2 mutation)

Cytoreductive therapy (clinical trial [preferred regimen], hydroxyurea [preferred regimen], peginterferon alfa-2a (based on other patient-specific variables) [other recommended regimen], or anagrelide [other recommended regimen]) with aspirin (81–100 mg/day) is recommended as initial treatment. Peginterferon alfa-2a can be considered for patients in need of cytoreductive therapy who are younger or pregnant or who defer hydroxyurea. In the event that peginterferon alfa-2a is unavailable, the use of other pegylated interferons (eg, ropeginterferon alfa-2b-njft) is appropriate.

Treatment Response Criteria

The IWG-MRT and ELN treatment response criteria for PV and ET were first published in 2009 and were revised in 2013.³⁰⁴ Responses are categorized as CR, PR, no response, and PD. The revised response criteria recommend that symptoms should be evaluated by the MPN-SAF TSS. The evaluation of CR or PR includes four categories: 1) resolution of disease-related signs and symptoms including palpable splenomegaly and large symptom improvement (≥ 10 point decrease in MPN-SAF TSS); 2) peripheral blood count response (platelet count $\leq 400 \times 10^9/L$, white blood cell [WBC] count $<10 \times 10^9/L$, absence of leukoerythroblastosis, and hematocrit $<45\%$ without phlebotomies); 3) absence of signs of PD and absence of any hemorrhagic or thrombotic events; and 4) histologic response in bone marrow. Molecular response is not required for the assignment of CR or PR and the revised IWG-MRT and ELN treatment response criteria do not provide a definition of molecular response.

JAK2 V617F Allele Burden

Long-term ruxolitinib therapy has been shown to reduce JAK2 V617F allele burden in patients with PV that is resistant to hydroxyurea.³⁰⁵ High JAK2 V617F allele burden has also been reported as a risk factor for myelofibrotic transformation and higher incidences of thrombotic events in patients with PV and ET.³⁰⁶⁻³⁰⁸ These findings suggest that monitoring JAK2 V617F allele burden could be useful to identify patients at higher risk of myelofibrotic transformation. It could also be a useful adjunctive evaluation to assess the impact of cytoreduction on molecular response. However, the utility of JAK2 V617F allele burden reduction as a predictor of clinical outcome is not well-established. In addition, in patients with other mutations in addition to a JAK2 mutation, a remission of one mutated clone is not always accompanied by remission of other mutated clones.³⁰⁴

Referenzen aus Leitlinie

12. PubMed Overview. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/about/>. Accessed July 26, 2022.
85. Mesa RA, Niblack J, Wadleigh M, et al. The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs): An international Internet-based survey of 1179 MPD patients. *Cancer* 2007;109:68-76. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17123268>.
86. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebocontrolled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:799-807. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22375971>.
87. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med* 2015;372:426-435. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25629741>.
88. Harrison CN, Mead AJ, Panchal A, et al. Ruxolitinib vs best available therapy for ET intolerant or resistant to hydroxycarbamide. *Blood* 2017;130:1889-1897. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29074595>.
89. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, et al. Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): A single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study. *Lancet Haematol* 2017;4:e317-e324. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28602585>.
90. Verstovsek S, Gerds AT, Vannucchi AM, et al. Momelotinib versus danazol in symptomatic patients with anaemia and myelofibrosis (MOMENTUM): Results from an international, double-blind, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet* 2023;401:269-280. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36709073>.
91. Gerds AT, Verstovsek S, Vannucchi AM, et al. 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. *Lancet Haematol* 2023;10:e735-e746. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37517413>.
92. Mesa RA, Vannucchi AM, Mead A, et al. Pacritinib versus best available therapy for the treatment of myelofibrosis irrespective of baseline cytopenias (PERSIST-1): An international, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2017;4:e225-e236. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28336242>.
93. Mascarenhas J, Hoffman R, Talpaz M, et al. Pacritinib vs best available therapy, including ruxolitinib, in patients with myelofibrosis: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4:652-659. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29522138>.
94. Pardanani A, Tefferi A, Masszi T, et al. Updated results of the placebo-controlled, phase III JAKARTA trial of fedratinib in patients with intermediate-2 or high-risk myelofibrosis. *Br J Haematol* 2021;195:244-248. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34331348>.
95. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009;113:2895-2901. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18988864>.
96. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood* 2010;115:1703-1708. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008785>.
97. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al. DIPSS plus: A refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol* 2011;29:392-397. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21149668>.
98. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, et al. MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for transplantation-age patients with primary myelofibrosis. *J Clin Oncol* 2018;36:310-318. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29226763>.

99. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. MIPSS70+ Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis. *J Clin Oncol* 2018;36:1769-1770. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29708808>.
100. Passamonti F, Giorgino T, Mora B, et al. A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis. *Leukemia* 2017;31:2726-2731. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28561069>.
101. Palandri F, Palumbo GA, Iurlo A, et al. Differences in presenting features, outcome and prognostic models in patients with primary myelofibrosis and post-polycythemia vera and/or post-essential thrombocythemia myelofibrosis treated with ruxolitinib. New perspective of the MYSEC-PM in a large multicenter study. *Semin Hematol* 2018;55:248-255. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30502854>.
102. Patnaik MM, Caramazza D, Gangat N, et al. Age and platelet count are IPSS-independent prognostic factors in young patients with primary myelofibrosis and complement IPSS in predicting very long or very short survival. *Eur J Haematol* 2010;84:105-108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19895568>.
103. Tefferi A, Siragusa S, Hussein K, et al. Transfusion-dependency at presentation and its acquisition in the first year of diagnosis are both equally detrimental for survival in primary myelofibrosis—prognostic relevance is independent of IPSS or karyotype. *Am J Hematol* 2010;85:14-17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20029953>.
104. Hussein K, Pardanani AD, Van Dyke DL, et al. International Prognostic Scoring System-independent cytogenetic risk categorization in primary myelofibrosis. *Blood* 2010;115:496-499. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19901264>.
105. Caramazza D, Begna KH, Gangat N, et al. Refined cytogenetic-risk categorization for overall and leukemia-free survival in primary myelofibrosis: A single center study of 433 patients. *Leukemia* 2011;25:82-88. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20944670>.
106. Masarova L, Bose P, Daver N, et al. Patients with post-essential thrombocythemia and post-polycythemia vera differ from patients with primary myelofibrosis. *Leuk Res* 2017;59:110-116. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28601551>.
107. Mora B, Giorgino T, Guglielmelli P, et al. Value of cytogenetic abnormalities in post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: A study of the MYSEC project. *Haematologica* 2018;103:e392-e394. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29622658>.
108. Ianotto JC, Boyer-Perrard F, Gyan E, et al. Efficacy and safety of pegylated-interferon alpha-2a in myelofibrosis: A study by the FIM and GEM French cooperative groups. *Br J Haematol* 2013;162:783-791. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23848933>.
109. Ianotto JC, Chauveau A, Boyer-Perrard F, et al. Benefits and pitfalls of pegylated interferon-alpha2a therapy in patients with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis: A French Intergroup of Myeloproliferative neoplasms (FIM) study. *Haematologica* 2018;103:438-446. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29217781>.
110. Silver RT, Barel AC, Lascu E, et al. The effect of initial molecular profile on response to recombinant interferon-alpha (rIFNalpha) treatment in early myelofibrosis. *Cancer* 2017;123:2680-2687. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28518222>.
111. Sorensen AL, Mikkelsen SU, Knudsen TA, et al. Ruxolitinib and interferon-alpha2 combination therapy for patients with polycythemia vera or myelofibrosis: A phase II study. *Haematologica* 2020;105:2262-2272. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33054051>.
112. Kiladjian JJ, Ianotto JC, Soret J, et al. Final results of RUXOPEG, a phase 1/2 adaptive randomized trial of ruxolitinib (rux) and pegylated interferon alpha (IFNa) 2a in patients with myelofibrosis (MF) [abstract]. *Blood* 2022;140:577-578. Available at: <https://ashpublications.org/blood/article/140/Supplement%201/577/488443/Final-Results-of-Ruxopeg-a-Phase-1-2-Adaptive>.
113. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:787-798. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22375970>.
114. Davis KL, Cote I, Kaye JA, et al. Real-world assessment of clinical outcomes in patients with lower-risk myelofibrosis receiving treatment with ruxolitinib. *Adv Hematol* 2015;2015:848473. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26635878>.
115. Mead AJ, Milojkovic D, Knapper S, et al. Response to ruxolitinib in patients with intermediate-1-, intermediate-2-, and high-risk myelofibrosis: results of the UK ROBUST Trial. *Br J Haematol* 2015;170:29-39. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25824940>.
116. Al-Ali HK, Griesshammer M, le Coutre P, et al. Safety and efficacy of ruxolitinib in an open-label, multicenter, single-arm phase 3b expanded access study in patients with myelofibrosis: a snapshot of 1144 patients in the JUMP trial. *Haematologica* 2016;101:1065-1073. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27247324>.

117. Palandri F, Tiribelli M, Benevolo G, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib in intermediate-1 IPSS risk myelofibrosis patients: Results from an independent study. *Hematol Oncol* 2018;36:285-290. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28512865>.
118. Al-Ali HK, Griesshammer M, Foltz L, et al. Primary analysis of JUMP, a phase 3b, expanded-access study evaluating the safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis, including those with low platelet counts. *Br J Haematol* 2020;189:888-903. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32017044>.
119. Gupta V, Griesshammer M, Martino B, et al. Analysis of predictors of response to ruxolitinib in patients with myelofibrosis in the phase 3b expanded-access JUMP study. *Leuk Lymphoma* 2021;62:918-926. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33210570>.
120. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Efficacy, safety, and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica* 2015;100:479-488. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25616577>.
121. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. *J Hematol Oncol* 2017;10:55. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28228106>.
122. Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood* 2013;122:4047-4053. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24174625>.
123. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia* 2016;30:1701-1707. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27211272>.
124. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. The clinical benefit of ruxolitinib across patient subgroups: analysis of a placebo-controlled, Phase III study in patients with myelofibrosis. *Br J Haematol* 2013;161:508-516. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23480528>.
125. Vannucchi AM, Kantarjian HM, Kiladjian JJ, et al. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Haematologica* 2015;100:1139-1145. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26069290>.
126. Verstovsek S, Kantarjian HM, Estrov Z, et al. Long-term outcomes of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib: Survival advantage in comparison to matched historical controls. *Blood* 2012;120:1202-1209. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22718840>.
127. Guglielmelli P, Ghirardi A, Carobbio A, et al. Impact of ruxolitinib on survival of patients with myelofibrosis in the real world: Update of the ERNEST Study. *Blood Adv* 2022;6:373-375. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34753179>.
128. Gupta V, Harrison C, Hexner EO, et al. The impact of anemia on overall survival in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib in the COMFORT studies. *Haematologica* 2016;101:e482-e484. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27587385>.
129. Cervantes F, Ross DM, Radinoff A, et al. Efficacy and safety of a novel dosing strategy for ruxolitinib in the treatment of patients with myelofibrosis and anemia: The REALISE phase 2 study. *Leukemia* 2021;35:3455-3465. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34017073>.
130. Talpaz M, Prchal J, Afrin L, et al. Safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis and low platelet counts (50 - 100 x 10⁹/L): Final analysis of an open-label phase 2 study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2022;22:336-346. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34911667>.
131. Vannucchi AM, Te Boekhorst PAW, Harrison CN, et al. EXPAND, a dose-finding study of ruxolitinib in patients with myelofibrosis and low platelet counts: 48-week follow-up analysis. *Haematologica* 2019;104:947-954. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30442723>.
132. Heine A, Brossart P, Wolf D. Ruxolitinib is a potent immunosuppressive compound: is it time for anti-infective prophylaxis? *Blood* 2013;122:3843-3844. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24288410>.
133. Wysham NG, Sullivan DR, Allada G. An opportunistic infection associated with ruxolitinib, a novel janus kinase 1,2 inhibitor. *Chest* 2013;143:1478-1479. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23648912>.
134. Blechman AB, Cabell CE, Weinberger CH, et al. Aggressive skin cancers occurring in patients treated with the janus kinase inhibitor ruxolitinib. *J Drugs Dermatol* 2017;16:508-511. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28628689>.
135. Palandri F, Derenzini E, Ottaviani E, et al. Association of essential thrombocythemia and non-Hodgkin lymphoma: A single-centre experience. *Leuk Lymphoma* 2009;50:481-484. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19241208>.
136. Vannucchi AM, Masala G, Antonioli E, et al. Increased risk of lymphoid neoplasms in patients with Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2068-2073. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19531676>.

137. Rumi E, Passamonti F, Elena C, et al. Increased risk of lymphoid neoplasm in patients with myeloproliferative neoplasm: A study of 1,915 patients. *Haematologica* 2011;96:454-458. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21109692>.
138. Masarova L, Newberry KJ, Pierce SA, et al. Association of lymphoid malignancies and Philadelphia-chromosome negative myeloproliferative neoplasms: Clinical characteristics, therapy and outcome. *Leuk Res* 2015;39:822-827. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26012362>.
139. Porpaczy E, Tripolt S, Hoelbl-Kovacic A, et al. Aggressive B-cell lymphomas in patients with myelofibrosis receiving JAK1/2 inhibitor therapy. *Blood* 2018;132:694-706. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29907599>.
140. Pemmaraju N, Kantarjian H, Nastoupil L, et al. Characteristics of patients with myeloproliferative neoplasms with lymphoma, with or without JAK inhibitor therapy. *Blood* 2019;133:2348-2351. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30796023>.
141. Rumi E, Zibellini S, Boveri E, et al. Ruxolitinib treatment and risk of Bcell lymphomas in myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol* 2019;94:E185-E188. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30972817>.
142. Barbui T, Ghirardi A, Masciulli A, et al. Second cancer in Philadelphia negative myeloproliferative neoplasms (MPN-K). A nested case-control study. *Leukemia* 2019;33:1996-2005. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31142846>.
143. Polverelli N, Elli EM, Abruzzese E, et al. Second primary malignancy in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib. *Br J Haematol* 2021;193:356-368. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33222197>.
144. Guglielmelli P, Biamonte F, Rotunno G, et al. Impact of mutational status on outcomes in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib in the COMFORT-II study. *Blood* 2014;123:2157-2160. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24458439>.
145. Pacilli A, Rotunno G, Mannarelli C, et al. Mutation landscape in patients with myelofibrosis receiving ruxolitinib or hydroxyurea. *Blood Cancer J* 2018;8:122. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30467377>.
146. Patel KP, Newberry KJ, Luthra R, et al. Correlation of mutation profile and response in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib. *Blood* 2015;126:790-797. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26124496>.
147. Maffioli M, Mora B, Ball S, et al. A prognostic model to predict survival after 6 months of ruxolitinib in patients with myelofibrosis. *Blood Adv* 2022;6:1855-1864. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35130339>.
148. Harrison C, Kiladjian JJ, Verstovsek S, et al. Overall and progressionfree survival in patients treated with fedratinib as first-line myelofibrosis (MF) therapy and after prior ruxolitinib (RUX): Results from the JAKARTA and JAKARTA2 trials [abstract]. *EHA Congress 2021:Abstract S203*. Available at: <https://library.ehaweb.org/eha/2021/eha2021-virtualcongress/324611/>.
149. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, et al. Safety and efficacy of fedratinib, a selective oral inhibitor of Janus kinase-2 (JAK2), in patients with myelofibrosis and low pretreatment platelet counts. *Br J Haematol* 2022;198:317-327. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35476316>.
150. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, et al. Fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: An updated analysis of the JAKARTA2 study using stringent criteria for ruxolitinib failure. *Am J Hematol* 2020;95:594-603. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32129512>.
151. Tremblay D, Cavalli L, Sy O, et al. The effect of fedratinib, a selective inhibitor of janus kinase 2, on weight and metabolic parameters in patients with intermediate- or high-risk myelofibrosis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2022;22:e463-e466. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35120852>.
152. Vainchenker W, Leroy E, Gilles L, et al. JAK inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasms and other disorders. *F1000Res* 2018;7:82. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29399328>.
153. Tefferi A. JAK inhibitors for myeloproliferative neoplasms: Clarifying facts from myths. *Blood* 2012;119:2721-2730. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22279053>.
154. Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, et al. Safety and efficacy of fedratinib in patients with primary or secondary myelofibrosis: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2015;1:643-651. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26181658>.
155. Gupta V, Yacoub A, Mesa RA, et al. Safety and efficacy of fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: Primary analysis of FREEDOM trial. *Leuk Lymphoma* 2024;1-11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38838026>.
156. Harrison CN, Mesa RA, Jamieson C, et al. Case series of potential wernicke's encephalopathy in patients treated with fedratinib [abstract]. *Blood* 2017;130:Abstract 4197. Available at: http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/4197.abstract.

157. National Organization for Rare Disorders. Wernicke-Korsakoff Syndrome. 2021. Available at: <https://rarediseases.org/rarediseases/wernicke-korsakoff-syndrome/>. Accessed June 6, 2022.
158. Gerds AT, Savona MR, Scott BL, et al. Determining the recommended dose of pacritinib: results from the PAC203 dose-finding trial in advanced myelofibrosis. *Blood Adv* 2020;4:5825-5835. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33232476>.
159. Mesa RA, Kiladjan JJ, Catalano JV, et al. SIMPLIFY-1: A phase III randomized trial of momelotinib versus ruxolitinib in janus kinase inhibitor-naïve patients with myelofibrosis. *J Clin Oncol* 2017;35:3844-3850. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28930494>.
160. Harrison CN, Vannucchi AM, Platzbecker U, et al. Momelotinib versus best available therapy in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (SIMPLIFY 2): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2018;5:e73-e81. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29275119>.
161. Mesa R, Harrison C, Oh ST, et al. Overall survival in the SIMPLIFY-1 and SIMPLIFY-2 phase 3 trials of momelotinib in patients with myelofibrosis. *Leukemia* 2022;36:2261-2268. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35869266>.
162. Hudgens S, Verstovsek S, Floden L, et al. Meaningful symptomatic change in patients with myelofibrosis from the SIMPLIFY studies. *Value Health* 2024;27:607-613. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38311180>.
163. McLornan D, Szydlo R, Koster L, et al. Myeloablative and reduced intensity conditioned allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelofibrosis: A retrospective study by the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:2167-2171. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31284069>.
164. Snyder DS, Palmer J, Stein AS, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation following reduced intensity conditioning for treatment of myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:1161-1168. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17085309>.
165. Kroger N, Holler E, Kobbe G, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: A prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2009;114:5264-5270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19812383>.
166. Patriarca F, Bacigalupo A, Sperotto A, et al. Outcome of allogeneic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning regimen in patients with idiopathic myelofibrosis: The G.I.T.M.O. Experience. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2010;2:e2010010. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21415963>.
167. Snyder DS, Palmer J, Gaal K, et al. Improved outcomes using tacrolimus/sirolimus for graft-versus-host disease prophylaxis with a reduced-intensity conditioning regimen for allogeneic hematopoietic cell transplant as treatment of myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:281-286. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786111>.
168. Gupta V, Malone AK, Hari PN, et al. Reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for patients with primary myelofibrosis: A cohort analysis from the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:89-97. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24161923>.
169. Lussana F, Rambaldi A, Finazzi MC, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia transformed to myelofibrosis or acute myeloid leukemia: A report from the MPN Subcommittee of the Chronic Malignancies Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2014;99:916-921. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24389309>.
170. Rondelli D, Goldberg JD, Isola L, et al. MPD-RC 101 prospective study of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. *Blood* 2014;124:1183-1191. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24963042>.
171. Robin M, Porcher R, Wolschke C, et al. Outcome after transplantation according to reduced-intensity conditioning regimen in patients undergoing transplantation for myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:1206-1211. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26970380>.
172. Jain T, Kunze KL, Temkit M, et al. Comparison of reduced intensity conditioning regimens used in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Bone Marrow Transplant* 2019;54:204-211. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29795431>.
173. Rezvani AR, McCune JS, Storer BE, et al. Cyclophosphamide followed by intravenous targeted busulfan for allogeneic hematopoietic cell transplantation: Pharmacokinetics and clinical outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:1033-1039. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23583825>.
174. Salit RB, Scott BL, Stevens EA, et al. Pre-hematopoietic cell transplant Ruxolitinib in patients with primary and secondary myelofibrosis. *Bone Marrow Transplant* 2020;55:70-76. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30962501>.
175. Deeg HJ, Bredeson C, Farnia S, et al. Hematopoietic cell transplantation as curative therapy for patients with myelofibrosis: Longterm success in all age groups. *Biol Blood Marrow Transplant*

- 2015;21:1883-1887. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26371371>.
176. Ballen KK, Shrestha S, Sobocinski KA, et al. Outcome of transplantation for myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:358-367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19879949>.
177. Robin M, de Wreede LC, Wolschke C, et al. Long-term outcome after allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis. *Haematologica* 2019;104:1782-1788. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30733269>.
178. Hernandez-Boluda JC, Pereira A, Kroger N, et al. Determinants of survival in myelofibrosis patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Leukemia* 2021;35:215-224. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32286544>.
179. Kunte S, Rybicki L, Viswabandya A, et al. Allogeneic blood or marrow transplantation with haploidentical donor and post-transplantation cyclophosphamide in patients with myelofibrosis: A multicenter study. *Leukemia* 2022;36:856-864. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34663912>.
180. Jain T, Tsai HL, DeZern AE, et al. Post-transplantation cyclophosphamide-based graft-versus-host disease prophylaxis with nonmyeloablative conditioning for blood or marrow transplantation for myelofibrosis. *Transplant Cell Ther* 2022;28:259.e251-259.e211. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35158092>.
181. Polverelli N, Mauff K, Kroger N, et al. Impact of spleen size and splenectomy on outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: A retrospective analysis by the chronic malignancies working party on behalf of European society for blood and marrow transplantation (EBMT). *Am J Hematol* 2021;96:69-79. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33064301>.
182. Scott BL, Gooley TA, Sorror ML, et al. The Dynamic International Prognostic Scoring System for myelofibrosis predicts outcomes after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012;119:2657-2664. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22234678>.
183. Alchalby H, Yunus DR, Zabelina T, et al. Risk models predicting survival after reduced-intensity transplantation for myelofibrosis. *Br J Haematol* 2012;157:75-85. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22280409>.
184. Kroger N, Giorgino T, Scott BL, et al. Impact of allogeneic stem cell transplantation on survival of patients less than 65 years of age with primary myelofibrosis. *Blood* 2015;125:3347-3350. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25784679>.
185. Gowin K, Ballen K, Ahn KW, et al. Survival following allogeneic transplant in patients with myelofibrosis. *Blood Adv* 2020;4:1965-1973. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32384540>.
186. Hernandez-Boluda JC, Pereira A, Correa JG, et al. Prognostic risk models for transplant decision-making in myelofibrosis. *Ann Hematol* 2018;97:813-820. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29396714>.
187. Gagelmann N, Ditschkowski M, Bogdanov R, et al. Comprehensive clinical-molecular transplant scoring system for myelofibrosis undergoing stem cell transplantation. *Blood* 2019;133:2233-2242. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30760453>.
188. Hernandez-Boluda JC, Pereira A, Alvarez-Larran A, et al. Predicting survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation in myelofibrosis: Performance of the myelofibrosis transplant scoring system (MTSS) and development of a new prognostic model. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26:2237-2244. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32717433>.
189. Panagiota V, Thol F, Markus B, et al. Prognostic effect of calreticulin mutations in patients with myelofibrosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia* 2014;28:1552-1555. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24504025>.
190. Kroger N, Panagiota V, Badbaran A, et al. Impact of molecular genetics on outcome in myelofibrosis patients after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23:1095-1101. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28389256>.
191. Tamari R, Rapaport F, Zhang N, et al. Impact of high-molecular-risk mutations on transplantation outcomes in patients with myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:1142-1151. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30625392>.
192. Ali H, Aldoss I, Yang D, et al. MIPSS70+ v2.0 predicts long-term survival in myelofibrosis after allogeneic HCT with the Flu/Mel conditioning regimen. *Blood Adv* 2019;3:83-95. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30622146>.
193. Mannina D, Gagelmann N, Badbaran A, et al. Allogeneic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis harboring the MPL mutation. *Eur J Haematol* 2019;103:552-557. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31446640>.
194. Stevens EA, Jenkins IC, Beppu LW, et al. Targeted sequencing improves DIPSS-Plus prognostic scoring in myelofibrosis patients undergoing allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26:1371-1374. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32194289>.
195. Martinez-Trillos A, Gaya A, Maffioli M, et al. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: Results in 40 patients. *Ann Hematol* 2010;89:1233-1237. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20567824>.

196. Kroger NM, Deeg JH, Olavarria E, et al. Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: A consensus process by an EBMT/ELN international working group. *Leukemia* 2015;29:2126-2133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26293647>.
197. Masarova L, Verstovsek S, Hidalgo-Lopez JE, et al. A phase 2 study of ruxolitinib in combination with azacitidine in patients with myelofibrosis. *Blood* 2018;132:1664-1674. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30185431>.
198. Chhabra S, Narra RK, Wu R, et al. Fludarabine/busulfan conditioning-based allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: Role of ruxolitinib in improving survival outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26:893-901. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31982543>.
199. Shanavas M, Popat U, Michaelis LC, et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with myelofibrosis with prior exposure to janus kinase 1/2 inhibitors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:432-440. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26493563>.
200. Gupta V, Kosiorek HE, Mead A, et al. Ruxolitinib therapy followed by reduced-intensity conditioning for hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: Myeloproliferative Disorders Research Consortium 114 Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:256-264. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30205231>.
201. Kroger N, Bacigalupo A, Barbui T, et al. Indication and management of allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation in myelofibrosis: Updated recommendations by the EBMT/ELN International Working Group. *Lancet Haematol* 2024;11:e62-e74. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38061384>.
202. Polverelli N, Hernandez-Boluda JC, Czerw T, et al. Splenomegaly in patients with primary or secondary myelofibrosis who are candidates for allogeneic hematopoietic cell transplantation: A position paper on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Lancet Haematol* 2023;10:e59-e70. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36493799>.
203. Kroger N, Sbianchi G, Sirait T, et al. Impact of prior JAK-inhibitor therapy with ruxolitinib on outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis: A study of the CMWP of EBMT. *Leukemia* 2021;35:3551-3560. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34023851>.
204. Hernandez-Boluda JC, Correa JG, Alvarez-Larran A, et al. Clinical characteristics, prognosis and treatment of myelofibrosis patients with severe thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2018;181:397-400. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28419426>.
205. Scotch AH, Kosiorek H, Scherber R, et al. Symptom burden profile in myelofibrosis patients with thrombocytopenia: Lessons and unmet needs. *Leuk Res* 2017;63:34-40. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29096334>.
206. Tefferi A, Lasho TL, Jimma T, et al. One thousand patients with primary myelofibrosis: the mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2012;87:25-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22212965>.
207. Fenaux P, Kiladjan JJ, Platzbecker U. Luspatercept for the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes and primary myelofibrosis. *Blood* 2019;133:790-794. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30602619>.
208. Gerds AT, Harrison CN, Kiladjan JJ, et al. Safety and efficacy of luspatercept for the treatment of anemia in patients with myelofibrosis. *Blood Adv* 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38820422>.
209. Cervantes F, Alvarez-Larran A, Hernandez-Boluda JC, et al. Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature. *Br J Haematol* 2004;127:399-403. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15521916>.
210. Cervantes F, Alvarez-Larran A, Hernandez-Boluda JC, et al. Darbepoetin-alpha for the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 2006;134:184-186. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16740139>.
211. Tsiara SN, Chaidos A, Bourantas LK, et al. Recombinant human erythropoietin for the treatment of anaemia in patients with chronic idiopathic myelofibrosis. *Acta Haematol* 2007;117:156-161. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17159338>.
212. Cervantes F, Isola IM, Alvarez-Larran A, et al. Danazol therapy for the anemia of myelofibrosis: Assessment of efficacy with current criteria of response and long-term results. *Ann Hematol* 2015;94:1791-1796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26122869>.
213. Gupta V, Oh S, Devos T, et al. Momelotinib vs. ruxolitinib in myelofibrosis patient subgroups by baseline hemoglobin levels in the SIMPLIFY-1 trial. *Leuk Lymphoma* 2024;65:965-977. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38501751>.
214. Barosi G, Elliott M, Canepa L, et al. Thalidomide in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a pooled-analysis of individual patient data from five studies. *Leuk Lymphoma* 2002;43:2301-2307. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12613516>.
215. Elliott MA, Mesa RA, Li CY, et al. Thalidomide treatment in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 2002;117:288-296. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11972510>.
216. Merup M, Kutti J, Birgergard G, et al. Negligible clinical effects of thalidomide in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Med Oncol* 2002;19:79-86. Available at:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12180484>.
217. Marchetti M, Barosi G, Balestri F, et al. Low-dose thalidomide ameliorates cytopenias and splenomegaly in myelofibrosis with myeloid metaplasia: A phase II trial. *J Clin Oncol* 2004;22:424-431. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14752066>.
218. Strupp C, Germing U, Scherer A, et al. Thalidomide for the treatment of idiopathic myelofibrosis. *Eur J Haematol* 2004;72:52-57. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14962263>.
219. Thomas DA, Giles FJ, Albitar M, et al. Thalidomide therapy for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Cancer* 2006;106:1974-1984. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16583431>.
220. Abgrall JF, Guibaud I, Bastie JN, et al. Thalidomide versus placebo in myeloid metaplasia with myelofibrosis: A prospective, randomized, doubleblind, multicenter study. *Haematologica* 2006;91:1027-1032. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16885042>.
221. Mesa RA, Steensma DP, Pardanani A, et al. A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2003;101:2534-2541. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12517815>.
222. Tefferi A, Cortes J, Verstovsek S, et al. Lenalidomide therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2006;108:1158-1164. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16609064>.
223. Quintas-Cardama A, Kantarjian HM, Manshouri T, et al. Lenalidomide plus prednisone results in durable clinical, histopathologic, and molecular responses in patients with myelofibrosis. *J Clin Oncol* 2009;27:4760-4766. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19720904>.
224. Mesa RA, Yao X, Cripe LD, et al. Lenalidomide and prednisone for myelofibrosis: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) phase 2 trial E4903. *Blood* 2010;116:4436-4438. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20651074>.
225. Chihara D, Masarova L, Newberry KJ, et al. Long-term results of a phase II trial of lenalidomide plus prednisone therapy for patients with myelofibrosis. *Leuk Res* 2016;48:1-5. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27416326>.
226. Santana-Davila R, Tefferi A, Holtan SG, et al. Primary myelofibrosis is the most frequent myeloproliferative neoplasm associated with del(5q): Clinicopathologic comparison of del(5q)-positive and -negative cases. *Leuk Res* 2008;32:1927-1930. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18538839/>.
227. Jabbour E, Thomas D, Kantarjian H, et al. Comparison of thalidomide and lenalidomide as therapy for myelofibrosis. *Blood* 2011;118:899-902. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21622644>.
228. Schlenk RF, Stegelmann F, Reiter A, et al. Pomalidomide in myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis. *Leukemia* 2017;31:889-895. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27774990>.
229. Tefferi A, Al-Ali HK, Barosi G, et al. A randomized study of pomalidomide vs placebo in persons with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis and RBC-transfusion dependence. *Leukemia* 2017;31:896-902. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27773929>.
230. Rampal RK, Verstovsek S, Devlin SM, et al. Safety and efficacy of combined ruxolitinib and thalidomide in patients with myelofibrosis: A phase II study [abstract]. *Blood* 2019;134:Abstract 4163. Available at: https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/4163/425729/Safety-and-Efficacy-of-Combined-Ruxolitinib-and.
231. Stegelmann F, Jahn E, Koschmieder S, et al. Clinical and genetic results of the phase IB/II trial MPNSG-0212: Ruxolitinib plus pomalidomide in myelofibrosis with anemia [abstract]. *HemaSphere* 2022;6:945-946. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9429480/>.
232. Daver N, Cortes J, Newberry K, et al. Ruxolitinib in combination with lenalidomide as therapy for patients with myelofibrosis. *Haematologica* 2015;100:1058-1063. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26088933>.
233. McMullin MF, Harrison CN, Niederwieser D, et al. The use of erythropoiesis-stimulating agents with ruxolitinib in patients with myelofibrosis in COMFORT-II: An open-label, phase 3 study assessing efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in the treatment of myelofibrosis. *Exp Hematol Oncol* 2015;4:26. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26380150>.
234. Crisa E, Cillonì D, Elli EM, et al. The use of erythropoiesis-stimulating agents is safe and effective in the management of anaemia in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib. *Br J Haematol* 2018;182:701-704. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29984826>.
235. Huang J, Tefferi A. Erythropoiesis stimulating agents have limited therapeutic activity in transfusion-dependent patients with primary myelofibrosis regardless of serum erythropoietin level. *Eur J Haematol* 2009;83:154-155. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19366369>.
236. Tefferi A, Barosi G, Mesa RA, et al. International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia, for the IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). *Blood* 2006;108:1497-1503. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16675707>.
237. Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. *Blood* 2013;122:1395-1398. Available at:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23838352>.
238. Tefferi A, Pardanani A. Serious adverse events during ruxolitinib treatment discontinuation in patients with myelofibrosis. *Mayo Clin Proc* 2011;86:1188-1191. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22034658>.
239. Newberry KJ, Patel K, Masarova L, et al. Clonal evolution and outcomes in myelofibrosis after ruxolitinib discontinuation. *Blood* 2017;130:1125-1131. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28674026>.
240. Mascarenhas J, Mehra M, He J, et al. Patient characteristics and outcomes after ruxolitinib discontinuation in patients with myelofibrosis. *J Med Econ* 2020;23:721-727. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32159402>.
241. Pardanani A, Gotlib JR, Jamieson C, et al. Safety and efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *J Clin Oncol* 2011;29:789-796. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21220608>.
242. Deininger M, Radich J, Burn TC, et al. The effect of long-term ruxolitinib treatment on JAK2p.V617F allele burden in patients with myelofibrosis. *Blood* 2015;126:1551-1554. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26228487>.
243. Alchalby H, Badbaran A, Zabelina T, et al. Impact of JAK2V617F mutation status, allele burden, and clearance after allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Blood* 2010;116:3572-3581. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20489052>.
244. Lange T, Edelmann A, Siebolts U, et al. JAK2 p.V617F allele burden in myeloproliferative neoplasms one month after allogeneic stem cell transplantation significantly predicts outcome and risk of relapse. *Haematologica* 2013;98:722-728. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23300178>.
245. Cervantes F. How I treat myelofibrosis. *Blood* 2014;124:2635-2642. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25232060>.
246. Kaur A, Wang S, Jayarangaiah A, et al. Real world risk of splenic rupture with G-CSF/GM-CSF therapy: A pharmacovigilance assessment using FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database [abstract]. *Blood* 2020;136:32-33. Available at: <https://ashpublications.org/blood/article/136/Supplement%201/32/473386/Real-World-Risk-of-Splenic-Rupture-with-G-CSF-GM>.
247. Landolfi R, Di Gennaro L, Barbui T, et al. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood* 2007;109:2446-2452. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105814>.
248. Gangat N, Wolanskyj AP, Schwager SM, et al. Leukocytosis at diagnosis and the risk of subsequent thrombosis in patients with low-risk essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Cancer* 2009;115:5740-5745. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19806641>.
249. Carobbio A, Finazzi G, Antonioli E, et al. Thrombocytosis and leukocytosis interaction in vascular complications of essential thrombocythemia. *Blood* 2008;112:3135-3137. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18587010>.
250. Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood* 2011;117:5857-5859. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21490340>.
251. Campbell PJ, MacLean C, Beer PA, et al. Correlation of blood counts with vascular complications in essential thrombocythemia: analysis of the prospective PT1 cohort. *Blood* 2012;120:1409-1411. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22709688>.
252. Carobbio A, Ferrari A, Masciulli A, et al. Leukocytosis and thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv* 2019;3:1729-1737. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31175128>.
253. De Stefano V, Za T, Rossi E, et al. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments. *Haematologica* 2008;93:372-380. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18268279>.
254. De Stefano V, Za T, Rossi E, et al. Leukocytosis is a risk factor for recurrent arterial thrombosis in young patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Hematol* 2010;85:97-100. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20052743>.
255. Pasquer H, Daltro de Oliveira R, Vasseur L, et al. Distinct clinicomolecular arterial and venous thrombosis scores for myeloproliferative neoplasms risk stratification. *Leukemia* 2024;38:326-339. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38148396>.
256. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol* 2005;23:2224-2232. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15710945>.
257. Passamonti F, Caramazza D, Mora B, et al. It is time to change thrombosis risk assessment for PV and ET? *Best Pract Res Clin Haematol* 2014;27:121-127. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25189723>.

258. Cervantes F, Passamonti F, Barosi G. Life expectancy and prognostic factors in the classic BCR/ABL-negative myeloproliferative disorders. *Leukemia* 2008;22:905-914. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18385755>.
259. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. Mutation-enhanced international prognostic systems for essential thrombocythaemia and polycythaemia vera. *Br J Haematol* 2020;189:291-302. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31945802>.
260. Passamonti F, Thiele J, Girodon F, et al. A prognostic model to predict survival in 867 World Health Organization-defined essential thrombocythemia at diagnosis: A study by the International Working Group on Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2012;120:1197-1201. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22740446>.
261. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood* 2012;120:5128-5133. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23033268>.
262. Barbui T, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, et al. Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. *Blood Cancer J* 2015;5:e369. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26617062>.
263. Haider M, Gangat N, Lasho T, et al. Validation of the revised International Prognostic Score of Thrombosis for Essential Thrombocythemia (IPSET-thrombosis) in 585 Mayo Clinic patients. *Am J Hematol* 2016;91:390-394. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26799697>.
264. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2004;350:114-124. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14711910>.
265. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2013;368:22-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23216616>.
266. Alvarez-Larran A, Cervantes F, Pereira A, et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. *Blood* 2010;116:1205-1210. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20508163>.
267. Alvarez-Larran A, Pereira A, Guglielmelli P, et al. Antiplatelet therapy versus observation in low-risk essential thrombocythemia with a CALR mutation. *Haematologica* 2016;101:926-931. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27175028>.
268. Kaplan ME, Mack K, Goldberg JD, et al. Long-term management of polycythemia vera with hydroxyurea: a progress report. *Semin Hematol* 1986;23:167-171. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3749925>.
269. Kiladjian JJ, Chevret S, Dosquet C, et al. Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea and pipobroman: Final results of a randomized trial initiated in 1980. *J Clin Oncol* 2011;29:3907-3913. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21911721>.
270. Samuelsson J, Hasselbalch H, Bruserud O, et al. A phase II trial of pegylated interferon alpha-2b therapy for polycythemia vera and essential thrombocythemia: feasibility, clinical and biologic effects, and impact on quality of life. *Cancer* 2006;106:2397-2405. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16639737>.
271. Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S, et al. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood* 2008;112:3065-3072. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18650451>.
272. Quintas-Cardama A, Abdel-Wahab O, Manshouri T, et al. Molecular analysis of patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia receiving pegylated interferon alpha-2a. *Blood* 2013;122:893-901. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23782935>.
273. Masarova L, Patel KP, Newberry KJ, et al. Pegylated interferon alfa- 2a in patients with essential thrombocythaemia or polycythaemia vera: a post-hoc, median 83 month follow-up of an open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2017;4:e165-e175. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28291640>.
274. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, et al. Ropoginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): A randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study. *Lancet Haematol* 2020;7:e196-e208. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32014125>.
275. Barbui T, Vannucchi AM, De Stefano V, et al. Ropoginterferon versus standard therapy for low-risk patients with polycythemia vera. *NEJM Evid* 2023;2:EVIDoA2200335. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38320126>.
276. Fruchtman SM, Mack K, Kaplan ME, et al. From efficacy to safety: a Polycythemia Vera Study group report on hydroxyurea in patients with polycythemia vera. *Semin Hematol* 1997;34:17-23. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9025158>.
277. Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, et al. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood* 2005;105:2664-2670. Available at:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15585653>.
278. Mascarenhas J, Kosiorek HE, Prchal JT, et al. A randomized phase 3 trial of interferon- α vs hydroxyurea in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood* 2022;139:2931-2941. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35007321>.
279. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med* 1995;332:1132-1136. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7700286>.
280. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005;353:33-45. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16000354>.
281. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: The ANAHYDRET study, a randomized controlled trial. *Blood* 2013;121:1720-1728. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23315161>.
282. Kanakura Y, Shirasugi Y, Yamaguchi H, et al. A phase 3b, multicenter, open-label extension study of the long-term safety of anagrelide in Japanese adults with essential thrombocythemia. *Int J Hematol* 2018;108:491-498. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30121892>.
283. Kellner A, Dombi P, Illes A, et al. Anagrelide influences thrombotic risk, and prolongs progression-free and overall survival in essential thrombocythaemia vs hydroxyurea plus aspirin. *Eur J Haematol* 2020;105:408-418. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32557810>.
284. Yacoub A, Mascarenhas J, Kosiorek H, et al. Pegylated interferon alfa-2a for polycythemia vera or essential thrombocythemia resistant or intolerant to hydroxyurea. *Blood* 2019;134:1498-1509. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31515250>.
285. Kiladjian JJ, Klade C, Georgiev P, et al. Long-term outcomes of polycythemia vera patients treated with ropeginterferon Alfa-2b. *Leukemia* 2022;36:1408-1411. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35210530>.
286. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, et al. Event-free survival in patients with polycythemia vera treated with ropeginterferon alfa-2b versus best available treatment. *Leukemia* 2023;37:2129-2132. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37634011>.
287. Koschmieder S, Isfort S, Wolf D, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib in patients with newly-diagnosed polycythemia vera: Futility analysis of the RuxoBEAT clinical trial of the GSG-MPN study group. *Ann Hematol* 2023;102:349-358. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36564535>.
288. Verstovsek S, Vannucchi AM, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: 80-week follow-up from the RESPONSE trial. *Haematologica* 2016;101:821-829. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27102499>.
289. Kiladjian JJ, Guglielmelli P, Griesshammer M, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib after and versus interferon use in the RESPONSE studies. *Ann Hematol* 2018;97:617-627. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29396713>.
290. Kiladjian JJ, Zachee P, Hino M, et al. Long-term efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in polycythaemia vera (RESPONSE): 5-year follow up of a phase 3 study. *Lancet Haematol* 2020;7:e226-e237. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31982039>.
291. Passamonti F, Griesshammer M, Palandri F, et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet Oncol* 2017;18:88-99. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27916398>.
292. Griesshammer M, Saydam G, Palandri F, et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythemia vera without splenomegaly: 80-week follow-up from the RESPONSE-2 trial. *Ann Hematol* 2018;97:1591-1600. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29804268>.
293. Passamonti F, Palandri F, Saydam G, et al. Ruxolitinib versus best available therapy in inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): 5-year follow up of a randomised, phase 3b study. *Lancet Haematol* 2022;9:e480-e492. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35597252>.
294. Mesa R, Vannucchi AM, Yacoub A, et al. The efficacy and safety of continued hydroxycarbamide therapy versus switching to ruxolitinib in patients with polycythaemia vera: a randomized, double-blind, doubledummy, symptom study (RELIEF). *Br J Haematol* 2017;176:76-85. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27858987>.
295. Harrison CN, Nangalia J, Boucher R, et al. Ruxolitinib versus best available therapy for polycythemia vera intolerant or resistant to hydroxycarbamide in a randomized trial. *J Clin Oncol* 2023;41:3534-3544. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37126762>.
296. O'Sullivan JM, Hamblin A, Yap C, et al. The poor outcome in high molecular risk, hydroxycarbamide-resistant/intolerant ET is not ameliorated by ruxolitinib. *Blood* 2019;134:2107-2111. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31578205>.
297. Verstovsek S, Passamonti F, Rambaldi A, et al. Ruxolitinib for essential thrombocythemia refractory to or intolerant of hydroxyurea: longterm phase 2 study results. *Blood* 2017;130:1768-1771. Available at:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28827411>.
298. Chu DK, Hillis CM, Leong DP, et al. Benefits and risks of antithrombotic therapy in essential thrombocythemia: a systematic review. *Ann Intern Med* 2017;167:170-180. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28632284>.
299. Godfrey AL, Campbell PJ, MacLean C, et al. Hydroxycarbamide plus aspirin versus aspirin alone in patients With essential thrombocythemia age 40 to 59 years without high-risk features. *J Clin Oncol* 2018;36:3361-3369. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30153096>.
300. Dillinger JG, Sideris G, Henry P, et al. Twice daily aspirin to improve biological aspirin efficacy in patients with essential thrombocythemia. *Thromb Res* 2012;129:91-94. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22014557>.
301. Pascale S, Petrucci G, Dragani A, et al. Aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in essential thrombocythemia is explained by accelerated renewal of the drug target. *Blood* 2012;119:3595-3603. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22234683>.
302. Rocca B, Tosetto A, Betti S, et al. A randomized double-blind trial of 3 aspirin regimens to optimize antiplatelet therapy in essential thrombocythemia. *Blood* 2020;136:171-182. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32266380>.
303. Larsen ML, Pedersen OH, Hvas AM, et al. Once- versus twice-daily aspirin treatment in patients with essential thrombocytosis. *Platelets* 2019;30:322-328. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29442537>.
304. Barosi G, Mesa R, Finazzi G, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood* 2013;121:4778-4781. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23591792>.

McLornan DP et al., 2024 [1].

British Society for Haematology

The management of myelofibrosis: A British Society for Haematology Guideline

Zielsetzung/Fragestellung

This document represents an update of the British Society for Haematology guideline on Myelofibrosis first published in 2012 and updated in 2015.¹ These guidelines aim to provide healthcare professionals with clear guidance on stratified management for primary myelofibrosis (PMF), as well as postpolycythaemia myelofibrosis (post-PV MF) and postessential thrombocythaemia myelofibrosis (post-ET MF). A separate BSH guideline covers the diagnosis and prognostic evaluation of myelofibrosis and is published alongside this guideline.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz und aufgrund ihrer Aktualität, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

* *British Society for Haematology Guidelines Committee – BSH Guidelines Process 2018*
<https://b-s-h.org.uk/media/16732/bsh-guidance-development-process-dec-5-18.pdf>

Grundlage der Leitlinie

Update der Version von 2015 (Erstausgabe: 2012)

- Repräsentatives Gremium: **Unklar** – *The Task Force will discuss the composition of the writing group to ensure that all areas of the Guidance will be written by an appropriate expert and that relevant professional and patient bodies are represented or consulted during the scoping/writing/review process.**
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: **Unklar** – *All authors have made a declaration of interests to the BSH and Task Force Chairs which may be viewed on request. All conflict of interest statements have been registered with the British Society of Haematology.*
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: **Trifft teilweise zu** – Eine systematische Recherche wurde durchgeführt, aber Angaben zu den Auswahlkriterien und der kritischen Bewertung der Literatur fehlen (siehe Recherche/Suchzeitraum).
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: **Trifft teilweise zu** – Konsensusprozesse werden dargelegt, aber es gibt kein externes Begutachtungsverfahren.*
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: **Trifft zu**
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: **Trifft zu** – *At each Task Force meeting members should consider whether any current guideline needs an update. Every three years all BSH Guidelines must have the literature search re-run as a check for new evidence. If there is no substantial new evidence the guideline should be approved by the task force and the BSH administrator should note this on the website.**

Recherche/Suchzeitraum:

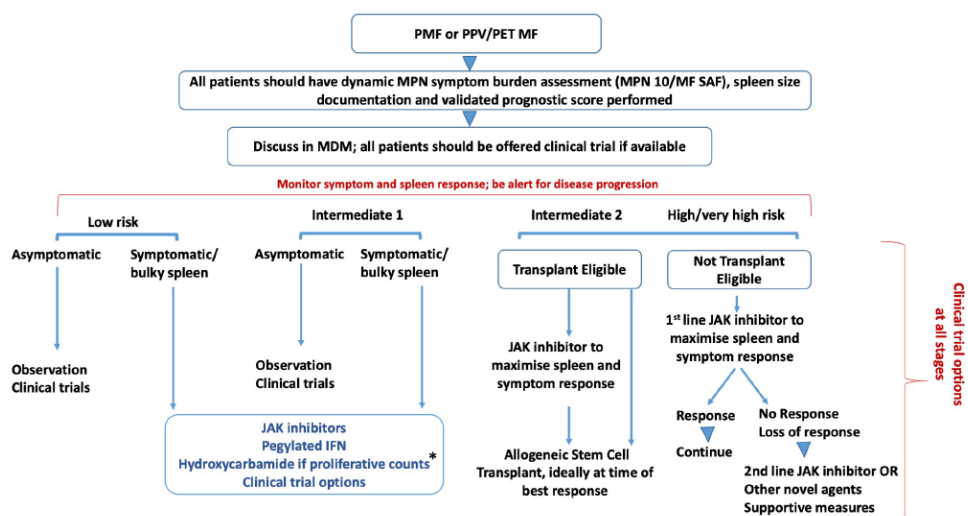
- Recommendations are based on a review of the relevant myelofibrosis-related literature using Medline, PubMed/Medline and Cochrane searches beginning from 2012 up to

mid-2022. Filters were applied to include only publications written in English, studies carried out in humans, clinical conferences, congresses, clinical trials, clinical studies, meta-analyses, multicentre studies and randomised controlled trials. Exclusion criteria included papers published in non-English journals and those publications without an abstract.

LoE/GoR

The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) nomenclature was used to evaluate levels of evidence and assess the strength of recommendations.

Empfehlungen



Ensure dose optimization, as feasible, of all JAK inhibitors where appropriate.

If anaemic at any stage, follow anaemia recommendations as appropriate.

If platelets are sustained $<50 \times 10^9/l$ see Figure 3 for approaches for thrombocytopenic patients needing treatment.

Splenectomy or splenic radiotherapy may be suggested in cases of refractory, very bulky splenomegaly non-responsive to medical therapies but are not without risk

PMF=Primary Myelofibrosis, PPV= Post polycythaemia Vera, PET=Post essential thrombocythaemia, MPN SAF= MPN symptom assessment form

*Proliferative counts: e.g. white cell count $>50 \times 10^9/L$

Empfehlung 1

- Ruxolitinib is indicated in the treatment of myelofibrosis-related splenomegaly or symptoms (Grade 1A).
- Ruxolitinib is associated with a potentially increased risk of opportunistic infections. Hepatitis B and C and HIV status should be assessed prior to commencement. Risk factors for mycobacterial infection and herpes zoster reactivation should be evaluated (Grade 1B).
- Individual consideration should be given to prophylactic strategies directed to herpes virus family reactivation (Grade 2C).
- Initial dosing is based upon the platelet count, and dosing should be regularly optimised by clinical assessment and blood count monitoring (Grade 1B).
- Assessment of response by objective symptom monitoring and spleen size assessment via palpation is recommended (Grade 1B).

- Ruxolitinib is associated with an increased risk of non-melanoma skin cancers. Consideration should be given to skin surveillance in selected high-risk patients (those with a previous history of skin cancer and those who have actinic keratosis) (Grade 2C).
- Ruxolitinib should not be stopped abruptly to avoid the possibility of a SIRS (Grade 1C).

Empfehlung 2

1. Fedratinib can be considered for patients with myelofibrosis for the treatment of disease-related splenomegaly or for those who are resistant to or intolerant of ruxolitinib (Grade 1B).
2. Blood thiamine levels should be measured prior to starting fedratinib and monitored during treatment, with replacement given if levels are lower than the local normal range. Pragmatic thiamine replacement is recommended if concerns exist (Grade 2B).
3. Care should be taken if patients transition from ruxolitinib to fedratinib to avoid a withdrawal reaction. Discuss transition from one agent to the other with a MPN specialist centre (Grade 2B).

Empfehlung 3

- Momelotinib is effective in the treatment of myelofibrosis-related splenomegaly or symptoms. In particular, we recommend consideration for those with myelofibrosis and anaemia, irrespective of being used in first, second or higher lines of therapy (Grade 2A).

Empfehlung 4

- Initial management of anaemia should address any deficiencies of iron, folate or vitamin B12 and/or autoimmune haemolysis (Grade 1B).
- A trial of erythropoiesis-stimulating agents (ESAs), including in combination with ruxolitinib, is recommended for patients with anaemia associated with inadequate erythropoietin levels (Grade 1B).
- A trial of danazol, with or without ruxolitinib, can be considered initially for a period of 6 months including in patients who have failed a trial of ESA (Grade 1C).
- For those failing ESA and/or danazol, a trial of immunomodulatory drugs (IMiDs; thalidomide, lenalidomide or pomalidomide) either alone or in combination with prednisolone may be merited, but access is difficult, response rates overall remain low and toxicity is not inconsiderable (Grade 2B).
- Transfusion may be required in the short term for symptomatic relief and while optimising other strategies. Once the above strategies have been exhausted or fail, the patient may become transfusion dependent (Grade 1B).
- Oral iron chelation should be considered in transfusion-dependent and/or iron-overloaded patients who are likely to be considered for allo-HSCT (Grade 2B).

Empfehlung 5

1. Splenic irradiation can be considered in symptomatic splenomegaly or splenic pain refractory to medical therapies in those not suitable for splenectomy (Grade 2C).
2. Regular haematological monitoring during and following the course is required due to the risk of significant cytopenia requiring blood product support (Grade 1C).

3. Dose and fractionation should depend on initial blood parameters and discussion with clinical oncology experts. A weekly or twice weekly low-dose regimen may result in less complications (Grade 1C).
4. Combination with agents such as JAK inhibitors remains experimental (Grade 2C).

Empfehlung 6

- In general, consideration of allo-HSCT in myelofibrosis should be in line with current EBMT-ELN guidelines (Grade 1B).
- All transplant-eligible patients should be discussed early with a transplant centre as regards suitability and donor options (Grade 1C).
- Pretransplant therapy with JAKi or enrolment in a suitable clinical trial to maximise spleen response is warranted prior to allo-HSCT in those with bulky splenomegaly (Grade 1C).
- For patients with iron overload, consideration should be given to iron chelation, if time permits (Grade 1C).
- For older patients or those with significant comorbidities, a RIC regimen is appropriate, whereas for fit, younger patients (<45 years) with good performance status, a non-TBI-based MAC regimen could be considered (Grade 1B).
- A variety of RIC regimens have demonstrated acceptable outcomes. Most commonly these are fludarabine and either busulphan or melphalan-based. T-cell depletion should preferentially be with ATG rather than with alemtuzumab (Grade 1B).
- Where possible, allo-HSCT should be performed at the time of best response to a JAK inhibitor (Grade 1C).
- Post-transplant measurable residual disease monitoring (MRD) is recommended. MRD monitoring can guide immunosuppressive therapy and use of adoptive immunotherapy with donor lymphocyte infusions where appropriate (Grade 1B).

Referenzen aus Leitlinien

1. Reilly JT, McMullin MF, Beer PA, Butt N, Conneally E, Duncombe AS, et al. Use of JAK inhibitors in the management of myelofibrosis: a revision of the British Committee for Standards in Haematology Guidelines for Investigation and management of myelofibrosis 2012. *Br J Haematol.* 2014;167(3):418–20.

Polverelli N et al., 2023 [4].

European society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)

Splenomegaly in patients with primary or secondary myelofibrosis who are candidates for allogeneic hematopoietic cell transplantation: a Position Paper on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT

Zielsetzung/Fragestellung

Currently, there are no standardised guidelines to assist transplantation physicians in deciding optimal management of splenomegaly before HCT. Therefore, the aim of this Position Paper is to offer a shared position statement on this issue.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz und aufgrund ihrer Aktualität, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: **Trifft teilweise zu** – *Haematologists, transplantation physicians, gastroenterologists, surgeons, radiotherapists, and radiology experts in the field of myelofibrosis*; es werden jedoch keine Patientenvertretung und keine Methodikberatung erwähnt.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: **Trifft teilweise zu** – Interessenkonflikte werden angegeben, aber es fehlen Angaben zur Finanzierung/finanziellen Unabhängigkeit.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: **Trifft teilweise zu** – Eine systematische Recherche wurde durchgeführt, aber Angaben zu den Auswahlkriterien und zur kritischen Bewertung der eingeschlossenen Evidenz fehlen (siehe Recherche/Suchzeitraum).
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: **Trifft teilweise zu** – Konsensusprozess werden beschrieben, aber es gibt kein externes Begutachtungsverfahren
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: **Trifft teilweise zu** – Es erfolgte keine Graduierung der Empfehlungen in der Leitlinie.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: **Trifft nicht zu** – Es werden keine Angaben zur Aktualisierung gemacht.

Recherche/Suchzeitraum:

- For this Position Paper, a comprehensive review of the scientific literature was performed with PubMed and EMBASE. Searches were performed monthly from Nov 1, 2021, to June 30, 2022, to collect the latest studies on this topic. The searched article dates spanned from January, 1975, to June, 2022, and only papers published in English were considered. The MESH search terms used were: “Primary Myelofibrosis”, “transplantation”, “spleen”, “splenomegaly”, “splenectomy”, “radiotherapy”, and “COVID-19”. The final reference list reflects the relevance to the scope of this Position Paper.

LoE

- GRADE

GoR

- k.A.

Medical management of splenomegaly

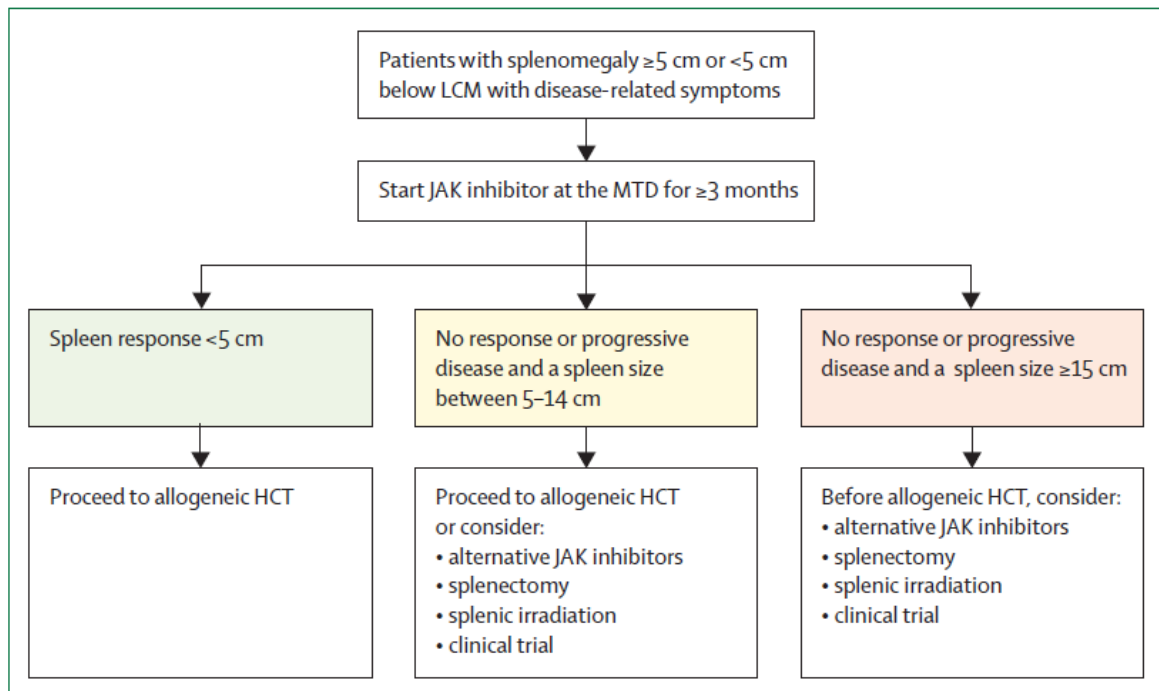


Figure 2: Flowchart for managing myelofibrosis candidates for transplantation with splenomegaly
HCT=haematopoietic cell transplantation. LCM=left costal margin. MTD=maximum tolerated dose.

JAK inhibitors

If available, patients with myelofibrosis and splenomegaly more than 5 cm below the LCM or with disease-related symptoms should receive JAK inhibitors rather than hydroxyurea, interferon, or immunomodulating drugs before allogeneic HCT to maximise spleen responses and improve performance status. Ruxolitinib could be the preferred first-line option based on more robust data available before HCT. However, in selected patients (ie, patients who are thrombocytopenic or at high risk for infectious complications), alternative JAK inhibitors can be considered first. For example, in patients with splenomegaly or disease-related symptoms, in the presence of platelet count lower than 50×10^9 platelets per L, pacritinib could be used. Fedratinib might be preferred in thrombocytopenic patients (ie, $50\text{--}100 \times 10^9$ platelets per L) where ruxolitinib-titrated dose is expected to be less effective.

Allogeneic HCT

The panel agreed to perform allogeneic HCT at the time of best splenic response to JAK inhibitors (ie, ideally with a spleen palpable less than 5 cm from the LCM), which has been associated with improvement of disease-related symptoms. 3 months of JAK inhibitor treatment can be sufficient to achieve a spleen response in patients who are naive to JAK inhibitors, but it is recommended that the spleen response be maximised whenever possible. Although relatively high frequency of haematological toxicity (in particular,

anaemia and thrombocytopenia) is seen with JAK inhibitor administration, the best splenic response should be prioritised before allogeneic HCT. Titration of JAK inhibitors to the maximum tolerated dose at the expense of short-term haematological toxicity is acceptable to reach the minimum splenomegaly in preparation for transplantation. For patients with suboptimal response (spleen >5 cm below the LCM), second-line options (eg, alternative JAK inhibitors, splenectomy, splenic irradiation, or experimental strategies) might be considered, as guided by the clinical scenario, patient fitness, and transplantation urgency, especially when spleen size exceeds 15 cm. A JAK inhibitor dose interruption attempted 3–5 days before or after the start of the conditioning regimen is suggested to avoid withdrawal syndrome. Corticosteroids or JAK inhibitor rechallenge can be used to reduce symptom rebound when needed. The continued use of JAK inhibitors during the peri-transplantation period until haematological recovery or as a post-transplantation maintenance strategy is of great interest, but remains investigational. Current evidence is too preliminary to recommend the routine use of novel compounds for the management of myelofibrosis-related splenomegaly in candidates for allogeneic HCT.

When medical treatment fails

Splenectomy

Splenectomy might be considered, with careful evaluation of the risk to benefit ratio, in candidates for allogeneic HCT who have myelofibrosis with splenic progression exceeding 15 cm below the LCM by palpation, despite medical treatment at the maximum tolerated dose. Vaccinations against encapsulated bacteria are required to be administered at least 2 weeks before a planned splenectomy. Cytoreductive treatment should be evaluated in a case-by-case method to reduce the incidence of post-surgery vascular events. Open splenectomy is still the preferred surgical modality but is clearly surgeon dependent and patient dependent.

Splenic irradiation

Splenic irradiation is an alternative option for managing non-responsive splenomegaly in allogeneic HCT myelofibrosis candidates with contraindications for surgery (eg, severe thrombocytopenia or high surgical risks). More information is necessary to recommend this strategy as a primary option in patients who did not respond to medical treatment, given the more robust data regarding splenectomy in this setting. Treatment schedules are variable, however, in the bridge to a transplantation setting, doses ranging from 2–3 Gy to 10 Gy seem to be effective with a positive risk to benefit ratio. The conditioning regimen should be started early after splenic irradiation, possibly within 30 days, to limit radiation-related haematological side-effects and to maximise the benefit from the induced spleen reduction.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 02 of 12, February 2025) am 24.02.2025

#	Suchschritt
1	MeSH descriptor: [Splénomegaly] explode all trees
2	(splénomegal* OR spleenomegal*):ti,ab,kw
3	((spleen OR spleens) AND enlarg*):ti,ab,kw
4	MeSH descriptor: [Primary Myelofibrosis] explode all trees
5	(myelofibros* OR (bone NEXT marrow NEXT fibros*)):ti,ab,kw
6	MeSH descriptor: [Polycythemia Vera] explode all trees
7	((polycythem* OR polycythaemi* OR postpolycythem* OR postpolycythaemi*) AND (vera OR rubra OR ruba)):ti,ab,kw
8	MeSH descriptor: [Thrombocytomia, Essential] explode all trees
9	(thrombocytomia* OR thrombocythaemia*):ti,ab,kw
10	MeSH descriptor: [Anemia, Myelophthisic] explode all trees
11	(myelophthis*):ti,ab,kw
12	MeSH descriptor: [Myeloproliferative Disorders] explode all trees
13	(myeloproliferativ* OR MPN):ti,ab,kw
14	((philadelphia AND chromosome AND negative) OR ph-neg OR ph-negative):ti,ab,kw
15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 with Cochrane Library publication date from Feb 2020 to present
16	#15 with Cochrane Library publication date from Feb 2023 to present
17	#15 NOT #16

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 24.02.2025

verwendeter Suchfilter für Leitlinien ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	splénomegaly[mh]
2	(splénomegal*[tiab] OR spleenomegal*[tiab])
3	((spleen[tiab] OR spleens[tiab])) AND enlarg*[tiab]

#	Suchschritt
4	primary myelofibrosis[mh]
5	(myelofibros*[tiab]) OR bone marrow fibros*[tiab]
6	polycythemia vera[mh]
7	(polycythem*[tiab] OR polycythaemi*[tiab] OR postpolycythem*[tiab] OR postpolycythaemi*[tiab]) AND (vera[tiab] OR rubra[tiab] OR ruba[tiab])
8	thrombocytopenia, essential[mh]
9	thrombocytopenia*[tiab] OR thrombocytopenia*[tiab]
10	Anemia, Myelophthisic[mh]
11	myelophthis*[tiab]
12	"Myeloproliferative Disorders"[Mesh:NoExp]
13	myeloproliferativ*[tiab] OR MPN[tiab]
14	(Philadelphia[tiab] AND chromosome[tiab] AND negative[tiab]) OR ph-neg[tiab] OR ph-negative[tiab]
15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
16	(#15) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
17	(#16) AND ("2020/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
18	(#17) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
19	(#15) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR

#	Suchschritt
	ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
20	(#19) AND ("2020/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
21	(#20) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
22	(#21) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
23	#22 NOT #18
24	(#23) AND ("2023/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
25	#23 NOT #24

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 15.08.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **McLornan DP, Psaila B, Ewing J, Innes A, Arami S, Brady J, et al.** The management of myelofibrosis: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol* 2024;204(1):136-150.
2. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Myeloproliferative neoplasms, version 2.2025 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2025. [Zugriff: 06.08.2025]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpn.pdf.
3. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Myeloproliferative neoplasms; NCCN evidence blocks, version 2.2025 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2025. [Zugriff: 06.08.2025]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpn_blocks.pdf.
4. **Polverelli N, Hernandez-Boluda JC, Czerw T, Barbui T, D'Adda M, Deeg HJ, et al.** Splenomegaly in patients with primary or secondary myelofibrosis who are candidates for allogeneic hematopoietic cell transplantation: a Position Paper on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Lancet Haematol* 2023;10(1):e59-e70.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 Verfo